

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N° 6

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jacques BAUDOUX

né le 19 Avril 1942 à RENNES (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le - JUIN 1969

Polychimiothérapie des tumeurs
solides cancéreuses

A propos de 93 cas

Président : Monsieur le Professeur NAULLEAU

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jacques BAUDOUX

né le 19 Avril 1942 à RENNES (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le

Polychimiothérapie des tumeurs
solides cancéreuses

A propos de 93 cas

Président : Monsieur le Professeur NAULLEAU



FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER.

Le Président du Conseil Transitoire

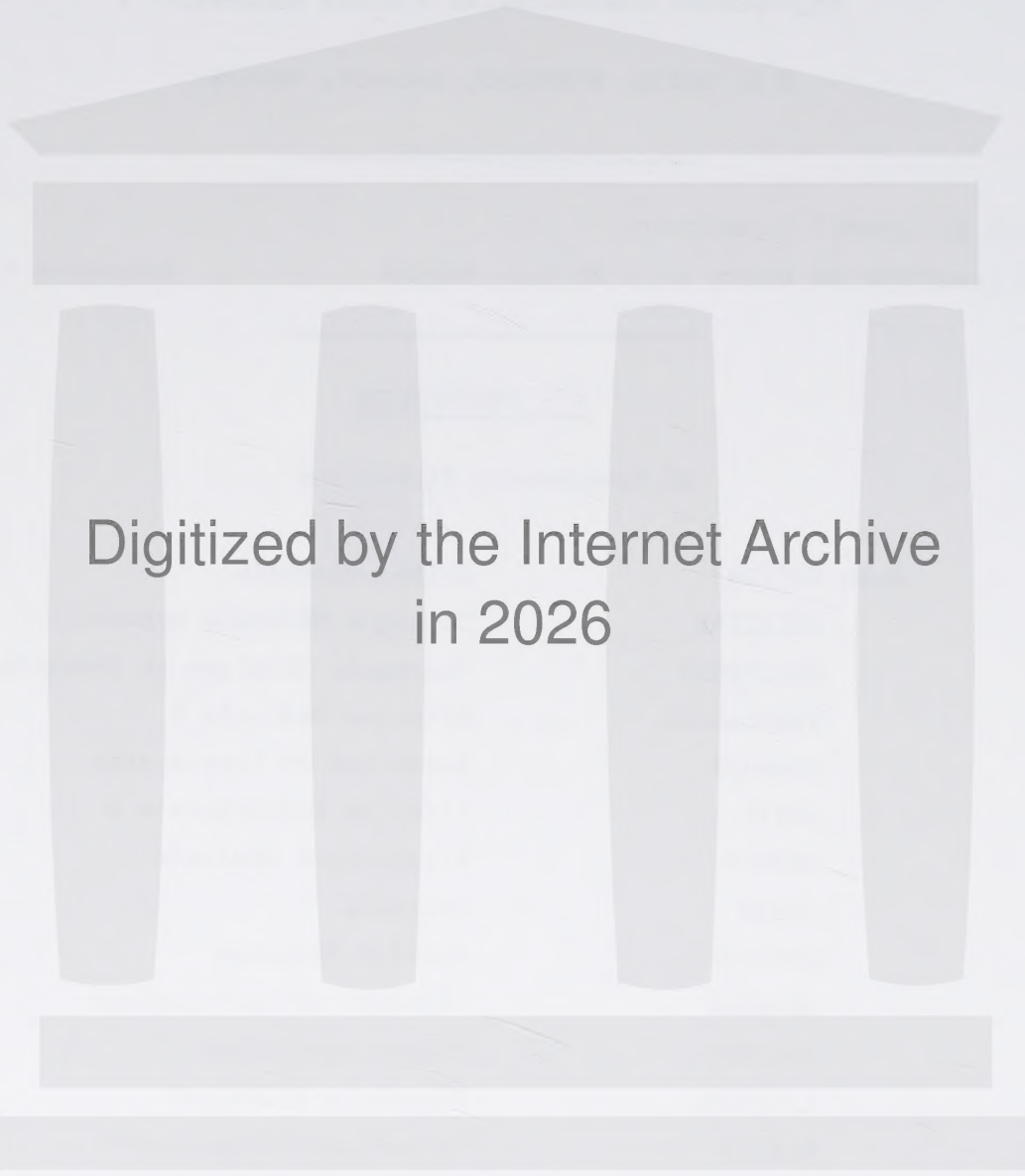
chargé des fonctions de DoyenMr J.C. RENIER

Assesseur : Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

M.M. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0003

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - A G R E G E S

M.M. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie générale
Mlle PRELOT	Zoologie
M. TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

A mes Parents

pour leur aide attentive

A mes Enfants

A mon Frère

A ma Belle Mère

A ma Famille

A mes Amis

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur NAULLEAU

- Professeur de clinique Chirurgicale
- Chirurgien des Hôpitaux
- Directeur du Centre Anticancéreux d'Angers
- Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter de présider cette Thèse.

Il a fortement marqué nos études médicales :

Sa volonté, son grand coeur, son acharnement
à vouloir soulager son prochain resteront
pour nous autant d'exemples.

Nous lui dédions notre travail en témoignage
de notre admiration

qu'il soit assuré de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur E. MENARD

Professeur d'hygiène et Médecine Sociale

Médecin des Hopitaux

qui nous fait le grand honneur d'être
notre juge.

Il nous a toujours accueilli avec
bienveillance ; il nous a prodigué
son enseignement avec générosité.

Qu'il soit assuré de notre recon-
naissance et de notre profond res-
pect.

A Monsieur le Professeur André TADEI

Maître de Conférences Agrégé de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait le grand honneur d'être
notre juge.

En remerciement de l'accueil
qu'il nous a toujours réservé
et de l'enseignement que
nous avons reçu de lui.

Qu'il soit assuré de notre
sincère reconnaissance et de
notre respect.

A Monsieur le Professeur GUNTZ

Titulaire de la Chaire d' ANATOMIE

Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur d'être
notre juge.

Nous avons été son élève.

Qu'il soit assuré de notre
sincère reconnaissance et
de notre respect.

Au Docteur J. CHEGUILLAUME

Chef du Département des radiations

au Centre Anticancéreux d' ANGERS

Chef de travaux de Biophysique Médicale

Il nous a guidé dans notre travail
avec une grande bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre reconnaissance.

Au Docteur JAULIN

Au Docteur LEVEQUE

Nous nous sommes sentis constamment
soutenus par eux.

Ils nous ont fait profiter de leur
expérience.

Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre reconnaissance.

A tout le Personnel Infirmier du

Centre Anticancéreux d' A N G E R S

dont la Collaboration

. nous a été précieuse

A nos Maîtres dans l' EXTERNAT

- Monsieur le Professeur J. NAULLEAU
- Monsieur le Professeur A. TADEI.
- Monsieur le Professeur R. DELAITRE.
- Monsieur le Professeur CR. MARTIN.
- Monsieur le Professeur M. GUNTZ.
- Monsieur le Docteur R. BONHOMME
- Monsieur le Professeur E. MENARD.
- Monsieur le Professeur R. ROUCHY.

A tous ceux qui nous ont prodigué leur enseignement,

Avec notre reconnaissance.

P L A N

=====

- INTRODUCTION .

I - ETUDE DES MEDICAMENTS DONT ON DISPOSE :

A - PHARMACOLOGIE

- 1 - Agents bloquant la division cellulaire ;
- 2 - Médicaments ayant une action sur l'A.D.N.
- 3 - Médicaments ayant une action sur l'A.R.N.
- 4 - Médicaments agissant sur le métabolisme des acides nucléiques ;
- 5 - Médicaments à actions diverses.

B - ETUDE des DIFFERENTS MEDICAMENTS

- 1 - Les agents de synthèse :
 - a) les alcoylants,
 - b) les analogues.
- 2 - Autres produits de synthèse.
- 3 - Les substances extraites des micro-organismes
- 4 - Les substances extraites des plantes.
- 5 - Les hormones.

II - LA POLYCHIMIOOTHERAPIE.

A - LA POLYCHIMIOOTHERAPIE

- 1 - Arguments qui ont amené à la polychimiothérapie.
- 2 - Bases de la Polychimiothérapie.
- 3 - Quelques exemples de polychimiothérapie.

B - TECHNIQUES UTILISEES.

III - IMMUNOLOGIE et CANCER

A - PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES POSES PAR L'EVOLUTION DES CANCERS ET LA CHIMIOOTHERAPIE.

- 1 - Action immunodépressive de la polychimiothérapie.
- 2 - Complications de l'immunodépression.
- 3 - Contrôle de l'état immunitaire des malades.
- 4 - Conduite à tenir devant les résultats du B.C.G. - S.

B - IMMUNOTHERAPIE des CANCERS.

- 1 - Immunothérapie active.
- 2 - Immunothérapie passive.
- 3 - Immunothérapie adoptive.

IV - ETUDE DE LA POLYCHIMIOOTHERAPIE EN PRATIQUE HOSPITALIERE A PROPOS DE 93 OBSERVATIONS.

A - PLACE DE LA POLYCHIMIOOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER.

B - ACCIDENTS DE LA POLYCHIMIOOTHERAPIE. TRAITEMENTS CURATIFS ET PREVENTIFS.

- 1 - Complications hématologiques.
- 2 - Complications digestives.
- 3 - Complications psychologiques.
- 4 - Complications infectieuses.
- 5 - Complications métaboliques
- 6 - Complications vasculaires et hémorragiques.
- 7 - Complications diverses.

- a)- neurologiques
- b)- ostéo-articulaires
- c)- dues aux médicaments
- d)- phénomènes allergiques.

C - INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS DE LA POLYCHIMIOOTHERAPIE.

D - INCIDENCE DE L'AGE SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT.

E - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT .

- 1 - Surveillance hématologique.
- 2 - Surveillance des réactions immunitaires.
- 3 - Médicaments utiles pendant la chimiothérapie.

F - TECHNIQUE ET RESULTATS DE LA POLYCHIMIOTHERAPIE.

- 1 - Comment a été pratiqué le traitement
- 2 - Résultats.

G - INCIDENCE DE LA POLYCHIMIOTHERAPIE SUR LA VIE
DES MALADES.

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Le traitement moderne du cancer fait appel à un certain nombre de moyens, les uns sont classiques :

- La chirurgie,
- La radiothérapie,
- La curiethérapie.

Ils obtiennent isolément ou en associations des succès non négligeables.

D'autres existent, depuis quelques temps, mais sont actuellement en train d'obtenir leurs lettres de noblesse :

- La chimiothérapie intra-artérielle ou endolymphatique en perfusion.
 - l'irradiation locale par injection de microsphères radioactives (intra-artérielle, par exemple).
 - la polychimiothérapie discontinue.
- enfin le dernier-né des moyens de lutte contre le cancer :
- l'immunothérapie.

Certains auteurs, en particulier, G. MATHE, publient des résultats très favorables. En effet, la chimiothérapie est capable d'entraîner entre leurs mains des rémissions cliniques totales (il est même fait état de guérisons) dans le traitement des lymphopathies malignes. Des résultats très intéressants sont également signalés dans le traitement des tumeurs solides. Il est certain que l'association de chimiothérapie et d'immunothérapie semble bien donner des résultats bien supérieurs. Malheureusement, ces techniques sont d'une pratique difficile et ne sont pas à la portée de tous. Pour notre part, nos moyens sont limités et nous n'avons pas pu, pour ces raisons faire le maximum pour nos malades.

Que peut-on proposer aux malades qui viennent vers nous pour être soulagés ? Il est bien évident, en effet, que les Médecins, dont il était question plus haut, ne peuvent pas soigner tous les cancéreux.

Le but de ce travail est de montrer qu'une polychimiothérapie discontinue et d'intensité moyenne est capable d'améliorer la qualité de la survie des malades en diminuant, en particulier, les douleurs et même parfois d'entraîner des rémissions de bonne qualité. Notre principale ambition est de prouver qu'un tel traitement est possible, à condition de limiter les indications et de surveiller de très près les patients ; nous essayerons d'insister sur le côté pratique de l'exécution du traitement.

Afin de rendre plus concret cet exposé nous donnerons à titre d'exemple la technique que nous avons suivie ainsi que les résultats que nous avons obtenus chez 93 malades traités au Centre Paul Papin (Centre anti-cancéreux d'Angers) pendant une durée de six mois.

ETUDE

DES MEDICAMENTS DONT ON DISPOSE

I - PHARMACOLOGIE

1) Agents bloquant la division cellulaire

Dans ce groupe nous trouvons les alcaloïdes extraits des plantes ; ils ont pour propriété commune de bloquer la division cellulaire en métaphases sans affecter la synthèse de l'ADN ; ceux sont : la Colchicine extraite du *Colchicum autumnale*, la Podophillotoxine extraite de *Podophillum peltatum*, vincalécoblastine extraite de *Catharantha rosea* ainsi que la Leurocistine extraite de la même plante.

2) Médicaments ayant une action sur l'ADN :

a - Alcoylation

- Moutarde à l'azote ou bialogénoéthylamine
- Ethylène-imine
- Esters sulfoniques
- Epoxydes

b - Dépolimérisation

- Mitomycine C.

c - Médicaments agissant en formant une liaison sélective avec l'ADN.

- Actinomycine D.

d - Médicaments agissant en s'incorporant à la synthèse de l'ADN.

- Les cinq bromo ou iodo ou chloro 2 désoxyuridines prennent la place de la thymidine.

e - Médicaments dont l'action n'est pas précisée :

- Les Méthyl hydrazines qui dénaturent l'ADN.
- L'hydroxyurée qui inhibe la synthèse de l'ADN.

3) Médicaments ayant une action sur l'ARN et la synthèse protéique

a - Altérations de l'ARN par incorporation

Il s'agit des pyrimidines fluorées : 5 fluoro uracile

b - Bloquage de la synthèse protéique

Antibiotiques produits par streptomycetes alboniger :
la Puromycine

4) Médicaments agissant par interférence avec la synthèse et l'interconversion des purines et des pyrimidines dans le métabolisme des acides nucléiques.

Ce sont des inhibiteurs compétitifs des coenzymes ou des bases

- a - Antagoniste de l'acide folique : méthothrexate
- b - Antagoniste de la glutamine : Azasérine
- c - Analogue des purines : 6 mercaptopurine
- d - Analogue des purimidines : bases pyrimidiques halogénées dont le 5 fluorouracile.

5) Médicaments à actions diverses

a - Médicaments à action sélective

Alors que les médicaments cités jusqu'à présent agissent aveuglément sur toutes les cellules, certains ont une action élective sur certaines cellules.

- La testostérone stimule la croissance de divers tissus normaux : organes sexuels secondaires, poils, glandes sébacées... et peut stimuler certains tissus cancéreux : épithéliomas de la prostate, certains cancers du sein. Elle inhibe au contraire la croissance de : l'utérus, vagin, certains cancers du sein.
 - Les oestrogènes favorisent la croissance de l'endomètre, du myomètre, du vagin, de la glande mammaire et des épithéliomas mammaires des femmes non ménopausées. Ils inhibent par contre, les organes sexuels secondaires chez l'homme, le cancer de la prostate, certains cancers du sein de la femme après la ménopause.
 - Les progestatifs stimulent l'endomètre à faible dose, inhibent sa croissance à forte dose.
 - Les corticoïdes ont la propriété d'atrophier le tissu lymphoïde.
 - L'O,p' - DDD interfère dans la synthèse des hormones cortico-surrénaliennes et dans leur transformation.
- b - Médicaments à action non sélective

Il s'agit de la Méthyl-glyoxal-bis qui forme des complexes avec l'ADN et inhibe la synthèse des acides nucléiques.

II - ETUDE DES DIFFERENTS MEDICAMENTS

Nous étudierons plus spécialement les médicaments que nous utilisons couramment, nous insisterons moins sur les autres, à chaque fois nous donnerons leur posologie, leur mode d'administration, leurs indications particulières ainsi que les complications qu'ils sont susceptibles d'entraîner.

A - LES AGENTS DE SYNTHÈSE

1) Agents alcoylants

a - dérivés à radical bêta chloro-éthylamine ou Moutarde

Série aliphatique :

. Méthyl-bis-bêta-chloro-éthylamine : (CARYOLYSINE)

La caryolysine s'utilise par voie intra-veineuse, les ampoules sont de 10 mg à diluer extemporanément et à utiliser immédiatement. La posologie habituelle est de 3 mg par m² et par jour, par cures de 2 à 4 jours que l'on peut prolonger jusqu'à 8 jours renouvelables toutes les trois semaines après restauration de l'état myéloïde.

Ce médicament est essentiellement toxique pour la moëlle et entraîne des troubles digestifs (nausées, diarrhées).

Ses indications principales sont : les lymphopathies chroniques ; quelques tumeurs solides dont les tumeurs des bronches. (ISRAEL)

. Chlorydrate de Bis-(Bêta-chloro-éthylamino) 1,6 Désoxy 1 - 6 D Mannitol : (DEGRANOL)

Les ampoules sont dosées à 50 mg ; il s'utilise par voie intra-veineuse à la dose de 50 mg par m². Sa toxicité est essentiellement médullaire ; il est actif dans les lymphopathies et dans les cancers de la prostate.

Il s'utilise également en injections locales à la dose de 50 à 100 mg.

Série Aromatique

- . Acide p-bis (chloro-2-éthylamino)phenyl butirique :
(CHLORAMINOPHENE)

Se donne par voie orale à la dose de 4 mg par m² et par jour jusqu'à une dose totale de 100 mg par m² (les comprimés sont dosés à 2 mg) ; il est actif dans les leucoses lymphoïdes chroniques, dans la maladie de Hodgkin et quelques autres lymphopathies.

- . N,N-bis (bêta-chloro-ethyl)N'O-Propylene-phosphoramide ou cyclo-phosphamide : (ENDOXAN)

Il existe trois modes d'administration : les voies intra-veineuses et intra-musculaires étant préférables ; il est présenté en flacon de 100 ou 200 mg et s'utilise à la dose de 100 à 150 mg par m² et par jour jusqu'à une dose totale de 8 à 9 g par m² ou en injections intra-veineuses intermittentes de 600 mg par m² chaque semaine.

Il s'est montré efficace dans les cancers du sein, de l'ovaire, de l'utérus, les cancers bronchiques épidermoïdes ou à petites cellules et les lympho-sarcomes. Les complications habituelles sont : thrombocytémie, leucopénie, allo-pécie, pigmentation, cystite hémorragique.

- . p-Di-(chloro-2-ethyl) Amino-phenyl-alanine : existe sous deux formes : racémique : Sarcolysine

forme lévogyre : Melphalan (ALKERAN).

S'utilise par voie intra-veineuse ou per os à la dose de 4 mg par m² et par jour par cure de 7 jours avec arrêt de 7 jours. Sa toxicité est surtout médullaire et il s'est montré efficace dans le myélome, les macroglobulinémies, les reticulo-sarcomes, le séminome.

- . N-N-di-2-chloro-éthyl-aniline : (C.B.1074) : ce médicament est actuellement à l'essai dans le myélome et la maladie de WALDENSTRÖM) à la dose de 35 mg par m2 par jour.

b - Dérivés à radical Ethylène imine.

- . Tri - Ethylène-imino 2,4,6 triasine 1,3,5 ou tri-Ethylène mélamine (T.E.M.).

Se donne soit per os le matin à jeun à la dose de 1,5 mg par m2 par jour, soit par voie intra-veineuse jusqu'à une dose totale de 30 mg par m2. Il est responsable de nausées, anorexies et diarrhées, sa très forte toxicité médullaire en fait un médicament difficile à manier ; il s'est révélé actif dans divers lymphopathies chroniques dont la maladie de Hodgkin et certaines tumeurs solides (Sein,ovaire).

- . Tri-Ethylène-thio-phosphoramide : (Thio TEPA).

Se donne per os par voie intra-veineuse ou intramusculaire à la dose de 5 mg par m2 par jour pendant 5 jours et repos de trois semaines ou en perfusions veineuses de 20 mg par m2 une fois par semaine ; il s'utilise également en injections locales à la dose de 5 à 10 mg. Il s'est révélé actif dans de nombreuses tumeurs épithéliales, sein, ovaire, vessie, pour cette dernière on peut l'utiliser en injections locales.

c - Dérivés de l'éthylène imino benzoquinone.

Ces médicaments sont à la fois des poisons du fucose et des alcoylants. Ce sont :

- dipropyloxy, 2,5, - bis (ETHYLENE IMINO) 3,6 Benzoquinone 1,4. (E 39)

Sa toxicité médullaire est élevée, il s'utilise par voie intra-veineuse ou per os à la dose de 8 à 15 mg par m2 et par jour.

Tri-Ethylène-imino 2, 3, 5 benzoquinone 1,4 : (TREMION)

S'administre par voie intra-veineuse à la dose de 0,04 à 0,1 mg par m² et par jour ; sa toxicité médullaire est élevée ; il s'est révélé efficace dans les polycythémies, les leucoses lymphoïdes chroniques, certains cancers épithéliaux (sein, ovaire, poumons).

d - Les esters sulfoniques

diméthyl sulfonyl oxy 1, 4-Butane : (MISULBAN)

S'utilise par voie orale à la dose de 2 à 8 mg par m² et par jour ; il est susceptible de provoquer des aménorrhées, des pigmentations ; il s'est montré efficace dans les leucoses myéoloïdes chroniques et les polycythémies.

e - Les Epoxydes

Bis-(Epoxy-2,3 Propyl) 1,4 pipérazine, et le tri-éthylène glycol diglycidyl ether : (EPODYL)

Ce dernier, neurotoxique, s'est révélé efficace dans certaines tumeurs cérébrales.

2) Les analogues

Ces médicaments atteignent les chromosomes par inhibition de la synthèse des nucléoprotéines et des acides nucléiques ; ils se comportent comme des inhibiteurs compétitifs ; leur action est lente et nécessite une administration prolongée.

a - Les antifoliques

acide 4 amino N 10 méthyl ptéroyl glutamique ou A-Méthoptérine: (METHOTREXATE).

S'utilise par voie orale à la dose de 5 à 12 mg par m² et par jour jusqu'à l'apparition des signes d'intolérance ou par voie intra-veineuse ou intra-musculaire à la dose de 30 mg par m² deux à trois fois par semaine jusqu'à l'apparition des signes d'intolérance. Il est intéressant de signaler la

possibilité de l'utiliser par voie intra-rachidienne à la dose de 0,3 mg par kilog un jour sur deux (WHITESIDE 1958).

Les complications habituelles dues à ce médicament sont : des nécroses buccales, du purpura, des troubles digestifs, de l'alopécie.

L'antidote spécifique est l'acide folinique.

L'A-Méthoptérine a été utilisée avec succès dans les leucoses aiguës lymphoblastiques, dans le chorioépithéliome (Li 1958 - HERTZ 1961) ; elle a également été utilisée dans certaines tumeurs solides : épithélioma bronchique, épithélioma spino-cellulaire, neuroblastome, parfois épithélioma du sein et de l'ovaire.

b - Les antipurines

6 Mercaptopurine : (PURINETHOL)

Présenté en comprimés dosés à 50 mg, il s'utilise à la dose de 100 mg par m² et par jour ou 600 mg par m² par semaine. Sa toxicité est essentiellement hépatique et médullaire ; son action a été remarquable dans les leucoses aiguës et les leucoses myéloïdes chroniques.

Azathioprine : c'est la 1- Méthyl 4 Nitro 5 Imidazolyl-Mercaptopurine : (IMURAN)

Présenté en comprimés à 50 et 100 mg, ce médicament s'utilise par voie orale à la dose de 75 à 150 mg par m² et par jour. Sa propriété essentielle est d'être un immuno-dépresseur puissant.

c - Les analogues des pyrimidines :

5-Fluoro Uracile : c'est un anti-métabolite de l'Uracile et de la Thymine.

Présenté en ampoules de 250 mg, il s'utilise par voie veineuse à la dose de 600 mg par m² et par jour pendant 5 jours puis 300 mg par m² tous les deux jours jusqu'à appa-

rition des signes de toxicité mais peut s'utiliser également à la dose de 600 mg par m² deux fois par semaine ; il provoque habituellement des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des stomatites et des cytopénies.

Il s'est montré efficace dans le traitement des adénocarcinomes de l'estomac, de l'oesophage, de l'intestin, du sein ainsi que dans le traitement de leur métastase hépatique ; enfin, il est efficace quand il s'agit de cancers du tractus génital, de la tête et du cou.

1-Bêta D Arabino furanosyl cytosine ou cytosine arabinoside : (CYTARABINE).

Elle agit en inhibant la conversion de l'acide cytidylique et de l'acide désoxycytidylique. Elle s'utilise par voie intra-veineuse ou sous-cutanée à dose de 100 mg par m² par jour ou 2 g par m² par semaine ou encore 50 mg par m² toutes les trois heures pendant 24 Heures, thérapeutique à renouveler tous les quatre à sept jours. Des complications qu'elle entraîne sont d'ordre digestif et hématologique.

Son action est intéressante dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques ainsi que dans l'hématosarcome lymphoïde.

B - AUTRES PRODUITS de SYNTHÈSE

1) - Méthyl-Glyoxal bis (Guanyl-hydrazone) : (METHYLGAG)

Se présente en flacons dosés à 100 mg et s'utilise par voie intra-veineuse à la dose de 150 à 200 mg par m² un jour sur deux. Son administration doit être accompagnée de l'ingestion de sucre en raison de l'hypoglycémie qu'elle est susceptible d'entraîner ; par ailleurs, elle peut provoquer des troubles cutanés et digestifs.

Son action est remarquable dans les leucoses aiguës myéloblastiques et promyélocytaires.

- 2) Les Méthyl-Hydrazines: leur action se rapproche de l'effet indirect des radiations ionisantes. Le chef de file est le chlorhydrate de méthyl 2 para (isopropyl-carbamyl) benzyl hydrazine : (NATULAN)

S'utilise par voie intra-veineuse mais surtout per os (gélulés à 50 mg) à la dose de 200 à 250 mg par m² par jour. Son utilisation peut entraîner des troubles digestifs, neurologiques ou psychiques ; il s'est révélé actif dans le traitement des maladies de Hodgkin, des réticulo-sarcomes, des cancers bronchiques à petites cellules, des cancers de l'ovaire et du col de l'utérus.

- 3) Hydroxyurée : (Hydréa)

S'est révélée efficace dans le traitement des leucoses myéloïdes chroniques et de leurs poussées aiguës. Elle s'utilise par voie orale à la dose de 1.000 à 2.500 mg par m² par jour (gélulés dosées à 250 et à 500 mg).

- 4) 3 chloro 7 méthoxy - 9 (1 - Méthyl 1-4-diéthyl amino-butylamine) - Acridine (QUINACRINE).

Médicament utilisé en injections locales dans les épanchements pleuraux ou péritonéaux à la dose de 200 à 400 mg par injection.

C - LES SUBSTANCES EXTRAITES des MICRO-ORGANISMES

- 1) Actinomycine D : (LYOVAC COSMEGEN)

S'utilise par voie intra-veineuse à la dose de 0,5 mg par m² par jour en cures de 5 jours suivies d'un repos de 10 jours. Ce traitement peut se compliquer d'ulcérations buccales, d'aplasies médullaires, de troubles digestifs, d'alopécies, de pigmentations cutanées.

Ce produit s'est révélé efficace dans le traitement des tumeurs embryonnaires du rein, de la maladie de Hodgkin, des tumeurs mélaniques, des cancers du testicule.

- 2) Mitomycine C : substance extraite de streptomyces caespitosus (Jones 1959 ; Kenis et Collaborateurs 1964)

Elle s'utilise par voie intra-veineuse à la dose de 1,5 mg par m² et par jour jusqu'à une dose totale d'environ 100 mg par m² ; elle est susceptible d'entraîner des troubles digestifs, neurologiques, des complications médullaires.

Elle est utilisée avec succès dans les cancers bronchiques, de la sphère ORL, de l'appareil digestif, des ovaires ; dans les tumeurs de Wilms et enfin les choriocarcinomes.

- 3) La Rufocromomycine : (5278 R P) : antibiotique extrait de streptomyces rufocromogenus.

S'utilise par voie veineuse à la dose de 0,15 à 0,30 mg par m² deux fois par semaine ; sa toxicité est surtout élevée vis à vis du foie et des thrombocytes : elle a été utilisée dans les réticulosarcomes (Jacquillat 1965) et les tumeurs bronchiques (ISRAEL).

- 4) Rubidomycine : (GERUBINE) extraite de streptomyces cœruleo-rubidis.

Agit en bloquant la synthèse de l'ARNm, elle s'utilise par voie intra-veineuse à raison de 10 à 30 mg par m² deux fois par semaine jusqu'à une dose totale de 30 mg par Kg. Les complications habituelles sont veineuses, cardiaques, médullaires ; son action a été positive dans le traitement des leucoses aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, des réticulosarcomes, des leucoses myéloïdes chroniques.

D - Les SUBSTANCES EXTRAITES des PLANTES

- 1) Podophylline : efficace dans les traitements des tumeurs cutanées et de la vessie.
- 2) Colchicine est le type des poisons du fuseau ; elle a été utilisée avec succès dans le traitement de leucoses myéloïdes chroniques.

3) Vincaléucoblastine : (Velbé)

C'est un poison du fuseau, elle s'utilise par voie veineuse à la dose de 6 mg par m² et par semaine ; elle entraîne fréquemment des troubles digestifs et des cytopénies.

Son action s'est révélée efficace dans le traitement des réticulosarcomes du chorioépithéliome, de la maladie de Hodgkin, des cancers digestifs, ovariens, rénaux, mammaires, bronchiques, pancréatiques.

4) Leurocristine : (Oncovin)

Est extrait comme la Vincaléucoblastine de la Pervenche *Catharantha roséa* ; elle s'utilise à la dose de 1 mg par m² tous les 7 jours à augmenter progressivement ; on observe au cours du traitement des polynévrites sévères, des alopécies, des douleurs osseuses surtout, de la constipation ; elle est utilisée habituellement dans le traitement des lymphosarcomes, des leucoses aiguës lymphoblastiques, des cancers du sein, des astrocytomes, des gliomes, des choriocarcinomes.

E - LES HORMONES

1) Hormones à action cortisonique

La pharmacopée est riche de toutes sortes de produits contenant des hormones à action cortisonique depuis les extraits cortico-surrénaux jusqu'aux récents dérivés fluorés. En faisant une place spéciale à l'ACTH.

Leur action dans les néoplasmes divers est assez controversée ; certains comme Hartman et Sherlock (1961) affirment que les corticoïdes sont susceptibles de favoriser les métastases ; par contre, on sait qu'ils diminuent notablement le volume des adénopathies en particulier au cours des lymphopathies malignes. Enfin, Mathé et Col. ; en 1967 ont démontré que les corticoïdes faisaient partie, quand on les prescrit à forte dose, des médicaments les plus immuno-dépresseurs.

La Dexaméthasone a rendu des services importants dans le traitement des cancers du sein métastasés, de même que la Prédnisone ; Jayle propose le traitement freinateur de l'axe hypophyso-surréno-ovarien au cours des métastases des cancers du sein : Dexaméthasone 1 mg par jour associée au Lynestrol ou à la chlormadione 4 mg par jour.

2) Hormones à action androgénique

Outre leur action directe sur certains cancers du sein et leurs métastases les hormones androgéniques ont des actions secondaires :

- parfois intéressantes, il s'agit de leurs actions anabolisantes euphorisantes et antalgiques en cas de métastases osseuses ;
- parfois gênantes, il s'agit de l'hirsutisme, augmentation de la libido, hypertrophie clitoridienne, alopécie, hyperclacémie.

On a attribué aux hormones mâles la propriété de protéger la moëlle contre l'action des agents cytotoxiques à la condition toutefois qu'elles soient prescrites tout au début du traitement et pendant longtemps ; nous n'avons pas eu pour notre part l'occasion de constater cet effet bénéfique.

3) Hormones à action oestrogénique

Les oestrogènes sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et de ses métastases et dans le traitement du cancer du sein de la femme âgée ; le plus utilisé est le diéthylstilboestrol à la dose de 5 à 50 mg par jour ; parfois, jusqu'à 1000 mg (Kennedy 1962) mais les inconvénients sont nombreux :

- Chez l'homme, baisse de la libido, gynécomastie ;
- Chez la femme nausées, vomissements, augmentation de la libido, métrorragie à l'arrêt ou à la diminution du traitement ;
- dans les deux sexes, rétention hydrosaline, pigmentation, accident cardio-vasculaire.

4) Hormones à action progestative

- a -La progestérone est utilisée dans le traitement des cancers du corps de l'utérus et de ses métastases (Kelly et Backer 1960) ; dans le traitement du cancer du sein et de ses métastases.
 - b--Le Caproate d'hydroxyprogestérone a été utilisé dans le traitement des cancers ovariens (Jolles 1962), de même que dans le traitement des cancers de l'utérus, la posologie préconisée est de l'ordre de 3 à 5 g par semaine.
 - c -La Médroxyprogestérone a donné des résultats intéressants dans le traitement des cancers de l'endomètre, il semblerait qu'elle prépare et potentialise l'action de la radiothérapie.
 - d -Progrestatifs de synthèse : ils ont été utilisés dans les cancers utérins et ovariens récidivants ou métastasés (Sonkin et Coudeyras).
- Pommatau a obtenu des résultats intéressants avec la Noréthindrone pure à la dose de 40 à 80 mg par jour ; cette thérapeutique semble avoir provoqué un petit nombre de complications, lorsqu'elle a été efficace, elle a du être continuée de façon interrompue, enfin, il semble qu'elle ait augmenté la tolérance de la chimiothérapie.

5) Hormones thyroïdiennes

Elles sont prescrites :

- a - dans de nombreux cancers du sein à titre systématique car il a été démontré que l'hypothyroïdie favorisait les métastases des cancers du sein ;
- b - dans les cancers thyroïdiens jusqu'à des doses maximales tolérées.

TABLEAU DONNANT L'ESTIMATION DE LA SURFACE CORPORELLE EN METRE

[illegible]

RES d'APRES LA TAILLE EN CENTIMETRES ET LE POIDS EN KILOGRAMMES .

	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
1	0.73	0.76	0.78													
0	0.83	0.85	0.88	0.90	0.92											
3	0.90	0.93	0.96	0.98	1.01	1.04	1.06	1.09	1.11							
5	0.98	1.01	1.03	1.06	1.09	1.12	1.15	1.18	1.21							
1	1.04	1.07	1.10	1.14	1.17	1.20	1.23	1.26	1.29	1.31	1.34					
	1.10	1.14	1.17	1.22	1.25	1.27	1.30	1.33	1.35	1.39	1.42	1.44	1.48			
3	1.17	1.20	1.24	1.27	1.30	1.33	1.36	1.39	1.42	1.45	1.49	1.53	1.56	1.59	1.61	
	1.22	1.26	1.29	1.32	1.35	1.39	1.43	1.46	1.50	1.53	1.56	1.59	1.62	1.66	1.70	1.73
		1.31	1.34	1.37	1.41	1.45	1.49	1.52	1.55	1.59	1.62	1.66	1.69	1.73	1.76	1.79
			1.38	1.42	1.46	1.50	1.54	1.57	1.61	1.64	1.68	1.72	1.75	1.79	1.82	1.83
				1.48	1.52	1.55	1.59	1.63	1.66	1.70	1.74	1.78	1.82	1.85	1.89	1.92
					1.56	1.60	1.64	1.68	1.72	1.76	1.80	1.84	1.87	1.90	1.94	1.97
					1.62	1.66	1.70	1.74	1.78	1.82	1.86	1.90	1.95	1.98	2.02	2.06
					1.66	1.70	1.75	1.79	1.83	1.87	1.91	1.95	1.99	2.03	2.07	2.11
						1.75	1.79	1.83	1.88	1.92	1.96	2.00	2.04	2.08	2.12	2.16
							1.84	1.88	1.93	1.97	2.01	2.05	2.10	2.14	2.18	2.22
								1.93	1.97	2.01	2.06	2.10	2.14	2.18	2.23	2.27
									2.02	2.06	2.10	2.15	2.19	2.24	2.28	2.32
										2.05	2.10	2.15	2.19	2.24	2.28	2.32
											2.19	2.19	2.24	2.28	2.32	2.37
												2.19	2.24	2.28	2.32	2.42

LA POLYCHIMIOThERAPIE

A - LA POLYCHIMIOThERAPIE

=====

I - ARGUMENTS QUI ONT AMENE A UTILISER LA POLYCHIMIOThERAPIE

Il semble que la polychimiothérapie dans le traitement des cancers ait été utilisée pour la première fois par Li, puis par Dargent en France dans le traitement des tumeurs testiculaires, puis plus récemment enfin, aux Etats-Unis J. Horton a utilisé la triple association Thio-TEPA, 5 fluoro Uracile, Actinomycine D.

En France, de très nombreux essais ont été tentés sous l'impulsion de Mathé et de son Ecole ; si bien qu'actuellement on est en mesure d'énoncer quelques principes fondamentaux de cette thérapeutique.

La plupart des auteurs semblent d'accord, et les statistiques qu'ils avancent le prouvent, pour dire que la polychimiothérapie est une meilleure utilisation des médicaments dont on dispose. A titre d'exemple, citons cette séquence thérapeutique utilisée par Mathé : delta 1 cortisone, Natulan, Velbé, TEM qui donne 86 % de bons résultats dans le traitement de la maladie de Hodgkin alors que chacun des médicaments pris isolément ne donne que 28 à 76 % de réussite.

Alors que la monochimiothérapie semble définitivement condamnée, on distingue déjà la "chimiothérapie conventionnelle" et la chimiothérapie dite de "haute énergie" (Mathé).

Une des raisons principales qui ont amené l'abandon de la monochimiothérapie est la constatation de l'épuisement rapide de ses effets, ce qui a amené certains (Jacquillat) à penser qu'ils se constituait des résistances aux drogues.

II - BASES PHARMACODYNAMIQUES DE LA POLYCHIMIOThERAPIE

- 1) Il convient chaque fois que cela est possible d'utiliser dans le traitement d'une tumeur donnée les drogues réputées actives isolément sur cette tumeur.
- 2) Chaque fois qu'il est possible, il faut éviter d'utiliser ensemble plusieurs antimitotiques ayant un effet toxique identique sur un même tissu normal afin d'additionner l'effet thérapeutique sans cumuler les effets dangereux.
- 3) Il a été constaté avec une grande fréquence que l'action thérapeutique d'un médicament antimitotique ou même de l'association de plusieurs de ces médicaments n'était pas toujours proportionnelle aux doses utilisées ; il arrive en effet qu'une concentration plus importante en agents antimitotiques n'ait pas une action cytotoxique au niveau de la tumeur supérieure à une dose moindre, tandis que les effets secondaires sont eux plus importants. On a remarqué également qu'au cours d'un même traitement une diminution des doses de médicaments était susceptible de renforcer le résultat obtenu.
- 4) Les traitements antimitotiques se sont montré des agents immunodépresseurs (Imuran, Purinethol...) Il convient donc au cours d'un traitement de respecter les défenses immunitaires du malade.
- 5) Il a été prouvé à plusieurs reprises que des interruptions trop longues ou trop précoces au cours d'un traitement anti-mitotique étaient susceptibles de provoquer l'apparition de résistances voire même de poussées évolutives de la maladie.

En conclusion, un traitement polychimiothérapique devra répondre aux impératifs suivants : obtenir un effet antitumoral maximum, protéger dans la mesure du possible les tissus sains, enfin, préserver les défenses immunitaires du malade.

III - QUELQUES EXEMPLES DE POLYCHIMIOThERAPIE SELON LA TUMEUR TRAITEE

1) - Le cancer du sein

Thio-TEPA, 5 fluoro Uracile, Endoxan

2) - Cancer de l'ovaire

Thio-TEPA, Endoxan, Sarcolysine
associés ou non à un progestatif
Endoxan, Actinomycine D, Methotrexate.

3) - Cancer du Testicule

Endoxan, Actinomycine D, Methotrexate (Li et Coll. ; Dargent et Pommatau).

Velbé, 5 fluoro-Uracile, Natulan (Brulé)

4) - Carcinome embryonnaire

Endoxan, Actinomycine D, Methotrexate
ou

5 fluoro-Uracile, Natulan, Velbé

5) - Chorioépithéliome

6 Mercaptopurine, Methotrexate,

On peut également associer Velbé, dont l'efficacité a été prouvée par Hertz 1960, ou l'Actinomycine D (Li 1961 ; Ross et Coll. 1962).

6) - Cancer du col de l'utérus

5 fluoro-Uracile, Endoxan, Velbé

des résultats intéressants ont été obtenus avec le Thio-TEPA (Bateman) ou la Leurocristine ou l'hydroxyurée ou le Methotrexate.

7) - Cancer du Corps de l'utérus

Endoxan, Thio-TEPA, Progestérone

8) - Cancer de l'oropharynx

Endoxan, 5 fluoro-Uracile, Velbé, Methotrexate, Natulan.

Schéma utilisé par Jacquillat : traitement d'attaque : une fois par semaine en injections intra-veineuse directe Velbé 10 mg, Rufocromomycine 200 gammas, Thio-TEPA 10 mg ou Endoxan 100 mg ; chaque jour per os chloraminophène : 2 mg, Purinéthol 50 mg, Méthotrexate 2,5 mg Natulan 50 mg ; traitement d'entretien au bout de six à dix semaines Velbé 10 mg et Rufocromomycine 200 gammas, une fois par semaine en intra-veineux direct, Chloraminophène 3 comprimés par jour.

9) - Cancer de l'oesophage

Endoxan, Thiocolciran,

10) - Cancer de l'estomac

Mitomycine C, 5 fluoro-Uracile.

11) - Cancer du colon et du rectum

5 fluoro-Uracile, Thiocolciran

12) - Cancer primitif du foie

Sarcolysine, 5 fluoro-Uracile.

13) - Cancer du rein de l'adulte

Endoxan, 5 fluoro-Uracile

14) - Tumeur mélanique

Thio-TEPA, Melphalan, Velbé

Une expérimentation a montré l'efficacité de la Pénicilamine dans ce genre de tumeur.

15) - Cancer des bronches

Caryolysine, Endoxan, 5 fluoro-Uracile.

Velbé, Natulan, Mitomycine C ;

Schéma thérapeutique utilisé par Israel et E. Bernard :

Traitement d'attaque : chaque jour, per os puriméthol 50 mg, Natulan 100 mg, un jour sur deux 2 mg de Caryolysine par voie intra-veineuse les jours intercalaires 10 mg de 6870 RP intra-veineux, une fois par semaine 5 mg de Velbé intra-veineux et 10 mg de Methotrexate intra-musculaire deux fois par semaine que l'on peut remplacer par 200 gamma de Rufocromomycine par voie intra-veineuse le même jour que le Velbé.

Traitement d'entretien : 2,5 mg de Methotrexate, 50 mg de Purinéthol, 100 mg de Natulan per os chaque jour et 200 mg d'Endoxan intra-musculaire deux fois par semaine.

Schéma utilisé par Amiel :

5 fluoro-Uracile, Natulan

16) - Sarcome ostéogénique

Actinomycine D, Methotrexate, Endoxan.

17) - Sarcome des parties molles

Actinomycine D, Methotrexate, Endoxan.

Actinomycine D, Velbé, 5 fluoro-uracile.

18) - Tumeurs cutanées

Endoxan, Pommade à la Podophylline Colchicine (Pommatau)

B - TECHNIQUES UTILISEES

=====

Notre expérimentation de traitement des tumeurs solides par polychimiothérapie a apporté sur 93 observations. Nous avons utilisé trois schémas thérapeutiques différents faisant appel soit à l'association de 7 médicaments, soit à l'association de 4 médicaments, soit enfin, à l'association de 3 médicaments.

I - PREMIER SCHEMA

Une fois par semaine, le même jour et successivement par voie intra-veineuse directe pratiquée dans la tubulure d'un sérum glucosé à 5 % préalablement clampé, Velbé 10mg, Endoxan 200 à 400 mg, Thio-TEPA 10 mg, nous laissons ensuite s'écouler normalement en trois heures les 500 cc de sérum glucosé contenant alors 1 g de 5 fluoro-Uracile.

Par voie orale et pendant trois jours consécutifs débutant le jour de la perfusion nous avons prescrit : Purinéthol 50 mg, Méthotrexate 2,5 mg, Natulan 50 mg.

Ce schéma thérapeutique a été utilisé 26 fois ; la majorité des malades recevant ce traitement étant des femmes porteuses de cancers du sein.

II - DEUXIEME SCHEMA

Ce schéma thérapeutique a fait appel à 4 médicaments. Il s'agissait uniquement d'injections intra-veineuses hebdomadaires au cours de la même séance effectuée de la même façon que précédemment.

Nous avons utilisé soit Velbé 10 mg, Endoxan 200 à 600 mg, Thio-TEPA 10 à 30 mg, 5 fluoro-Uracile 1 g, soit Velbé 10 mg, Endoxan 400 mg, Thio-Tepa, 10 mg, Methotrexate 10 à 30 mg. Dans ce dernier cas, la perfusion de sérum glucosé servait uniquement à rincer la veine et à apporter un antiémétisant.

Ce schéma thérapeutique a été utilisé 33 fois surtout dans les tumeurs de la sphère ORL, dans les cancers bronchiques, et génitaux de la femme.

III - TROISIEME SCHEMA

Dans cette triple association, les médicaments utilisés ont été souvent plus différents.

Nous avons en effet utilisé : Endoxan 600 mg, Velbé 10 mg, Thio-TEPA 10 mg ou Endoxan 600 mg, Velbé 10 mg, Méthotrexate 20 à 40 mg dans le traitement de nombreuses tumeurs de la sphère ORL.

Nous avons également utilisé Endoxan 600 mg, Velbé 10 mg, 5 fluoro-Uracile 1 g, dans le traitement des tumeurs digestives, en particulier, les cancers de l'oesophage.

Enfin, nous avons utilisé un petit nombre de fois Endoxan, Velbé et Actinomycine D.

La technique de l'utilisation par voie intra-veineuse en une séance hebdomadaire a été conservée, toutefois, il convient d'apporter une précision supplémentaire quant à l'utilisation du 5 fluoro-Uracile qui dans ces cas là était injecté directement dans le tubulure à la dose de 250 mg toutes les demi-heures.

En conclusion, ces schéma de polychimiothérapie ont tous été pratiqués au cours d'une séance unique hebdomadaire ; les doses indiquées sont des doses moyennes, elles sont relativement faibles si l'on s'en tient aux indications de posologie préconisée par le Professeur Mathé. Cependant, elles sont supérieures à celles pratiquées par Messieurs JACQUILLAT et ISRAEL.

I M M U N O L O G I E e t C A N C E R

A - PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES POSEES PAR L'EVOLUTION SPONTANEE DES
C A N C E R S

ET AU COURS DE LA CHIMIOTHERAPIE

=====

Nous laisserons dans ce chapitre, afin de ne pas le démembrer, les paragraphes consacrés aux retentissements du traitement sur l'état immunitaire des malades, ainsi que surveillance et prévention des accidents au cours du traitement.

Par contre, il n'est pas de notre propos de faire une revue détaillée des travaux effectués sur des éléments très voisins comme l'antigénicité des cancers.

Depuis de nombreuses décades, ont été publiés des cas de régression totale de cancers viscéraux authentiques avec examens histologiques à l'appui. Plus récemment, il a été démontré que deux affections malignes étaient fréquemment guéries par la chimiothérapie : l'hématosarcome africain et le choriocarcinome placentaire ; or, au cours de ces deux affections, il a été mis en évidence des anticorps circulants. Depuis de nombreux anticorps différents ont été mis en évidence. Mais toutefois, une question demeure sans réponse parfaitement satisfaisante : un cancer est-il toujours un néoantigène pour l'hôte ; beaucoup d'observations cliniques sont en faveur de cette explication mais quelques faits restent troublants.

Nous envisagerons brièvement les possibilités thérapeutiques ouvertes par ces éléments nouveaux.

Voyons tout d'abord quels sont les phénomènes provoqués par la chimiothérapie sur les défenses immunitaires.

I - ACTION IMMUNODEPRESSIVE des DROGUES ANTIMITOTIQUES

La première observation semble tout-à-fait empirique ; on a remarqué en effet, que les traitements continus étaient beaucoup plus immunodépresseurs que les traitements discontinus ; c'est une des raisons pour lesquelles la chimiothérapie est faite actuellement en séance unique hebdomadaire. D'autres phénomènes ont été observés en expériences de laboratoires sans que l'on puisse en tirer des conclusions pratiques en clinique humaine. :

D'après J. Orbach on peut rompre chez certains animaux la tolérance aux globules rouges de mouton, par administration de 6 Mercaptopurine, de cyclophosphamide ou de Methotrexate.

D'après Amiel et Doré, chez l'animal, l'atteinte du système immunologiquement compétent est différente selon que le stimulus antigénique est pratiqué avant ou après l'apport de drogues antimittotiques.

Certains médicaments : Actinomycine D, puromycine, le Chloramphénicol, la mitomycine C qui interfèrent sur la synthèse de l'ADN ont une action immunodépressive plus importante quand on les administre avant de stimuler les défenses immunitaires.

Par contre, d'autres médicaments comme les alcoylants ou les méthyl hydrazines qui agissent en dehors de la synthèse de l'ADN dépriment plus les défenses immunitaires quand on les fait agir après le stimulus antigénique.

Enfin, et cette question est actualité brûlante, on utilise afin d'éviter les phénomènes de rejet de greffes l'irradiation totale, les corticoïdes à très fortes doses, certains antimétabolites : Imuran, purinéthol.

II - COMPLICATIONS DUES au DEFAT des DEFENSES IMMUNITAIRES :

Ces complications sont bien connues des cancérologues et des chirurgiens qui pratiquent les greffes :

- a) - Les surinfections : elles sont importantes, évoluent rapidement, vers un état septicémique parfois difficile à contrôler par des doses énormes d'antibiotiques. Elles sont d'autant plus graves et pénibles à soigner qu'elles surviennent chez des malades très pauvres en polynucléaires.
- b) - L'éclosion d'une tuberculose pulmonaire latente ou surinfection tuberculeuse de voisinage. Certains auteurs signalent des cas assez nombreux de stimulation d'une bacillose ancienne. Nous n'avons pas pour notre part eu à déplorer ce genre d'ennuis, car au moindre doute, soit en cas de cutiréaction négative, soit en cas de cutiréaction se négativant secondairement, soit enfin, en cas d'antécédents bacillaires connus, nous n'avons pas hésité à entreprendre très tôt un traitement antibiotique spécifique au moins double.
- c) - Dernière complication possible et non la moindre pour les médecins qui essayent de soigner les cancéreux : c'est la poussée évolutive. Nous avons eu l'occasion malheureusement d'observer parfois ce phénomène ; il semble que souvent le désir de trop bien faire soit à l'origine d'erreurs thérapeutiques. En effet, nous avons à deux reprises, après trois semaines de traitement et un beau résultat objectif, augmenter les doses de drogues dans l'espoir d'avoir un résultat meilleur, nous eumes alors la désagréable surprise d'assiter à

une augmentation considérable de la tumeur et des métastases en quelques jours tandis que la cutiréaction au B.C.G. devenait négative.

Ceci nous amène directement au paragraphe suivant :

III - CONTROLE de l'ETAT IMMUNITAIRE des MALADES

Si l'on vient de voir les conséquences du non respect des défenses immunitaires, il convient donc de préciser quels sont les différents moyens qui permettent de les explorer.

Le laboratoire, bien sur, peut nous donner toutes sortes de renseignements mais nous ne nous attacherons qu'à un seul mode d'exploration d'une grande simplicité : le B.C.G. en scarifications. Il présente de nombreuses qualités identiques bien sur à la simple cutiréaction à la Tuberculine, mais possède l'avantage de pouvoir être lu pendant plusieurs semaines consécutives.

G. Mathé préconise la répétition tous les 4 jours de ces scarifications ; pour notre part, nous avons procédé de la façon la plus simple possible (approvisionnement souvent pauvre) à savoir scarification de 2 cm à travers 2 gouttes de B.C.G. S ; chaque semaine ; parfois même, nous nous sommes contentés d'un simple monostest.

IV - CONDUITE A TENIR DEVANT les RESULTATS du B.C.G. S.

a) - La réponse est positive ainsi que les suivantes ; cela signifie que le système immunologiquement compétent du malade fonctionne correctement puisqu'il est capable de fabriquer les anticorps dirigés contre le Bacille tuberculeux bovin. Il est alors logique de penser que par analogie il pourra s'opposer à la croissance de la tumeur et même de la détruire si on l'aide suffisamment. Il convient alors de poursuivre le traitement.

- b) - La réponse est négative, ou devient négative. On est alors en présence d'un système immunitaire déficient ou déprimé : l'organisme ne fabrique pas d'anticorps dirigés contre le BK bovin ; il est logique d'imaginer qu'alors il est incapable de lutter contre la maladie ; le traitement de polychimiothérapie risque donc de provoquer plus de complications, il doit donc être suspendu jusqu'à ce que la cutiréaction au B.C.G. se positive.

En conclusion, on peut dire qu'il ne suffit pas de traiter un cancer sans s'occuper de l'hôte mais qu'il faut se servir des moyens de défense de l'individu (ou tout au moins ne pas les détruire) ; la scarification au B.C.G. semble un moyen simple et efficace pour avoir à un moment donné une image précise de l'état immunitaire d'un patient.

B - IMMUNOTHERAPIE DES CANCERS

=====

Ce chapitre sera volontairement très court car ceci ne fait par partie de notre travail. Cependant, nous donnerons quelques explications supplémentaires pour les moyens thérapeutiques qui peuvent être courants.

I - IMMUNOTHERAPIE ACTIVE

a) - Non spécifique : le but est de stimuler le système immunologique afin de l'obliger à fabriquer ces cellules immunologiquement compétentes, lesquelles seront ensuite capables de recueillir les éventuelles informations antigéniques par exemple au niveau de cellules cancéreuses. Il existe de nombreux produits possédant cette propriété.

Les plus importants sont surement les vaccins contenant des corps microbiens (matériel antigénique protéique complexe).

Parmi ces vaccins le B.C.G. a été choisi pour des raisons simples :

- sa facilité d'exécution,
- son inocuité totale,
- son prix de revient peu élevé,
- la facilité du contrôle de la "prise" de la stimulation.

En gros, nous avons suivi les prescriptions de G. Mathé, mais appliquées aux tumeurs solides. Nous avons pratiqué chez nos malades des scarifications de 25 à 30 cm chaque semaine sur lesquelles étaient appliqués 75 mg de B.C.G S; parfois nous avons pratiqué 1 m de scarifications sur lequel il nous a paru plus avantageux de déposer deux fois 75 mg de B.C.G. S.

Nous tenons à insister sur le fait que aucune complication n'est survenue ; seuls quelques malades nous ont reproché l'étendue des scarifications et deux jeunes femmes ont déploré le préjudice esthétique de la réaction.

Au total, bien que le nombre de nos observations soit trop peu nombreuses, les résultats obtenus ne semblent pas dus au hasard.

La première constatation est que quelque soit la thérapeutique utilisée la négativation durable des réactions cutanées à la tuberculine a été constamment suivie d'une aggravation.

La seconde constatation est que : les fortes doses d'Endoxan (1g par semaine) ont entraîné de façon très fréquente une négativation de la cutiréaction, parfois temporaire et suivie d'une amélioration secondaire, parfois définitive et suivie d'une aggravation.

Enfin, la troisième constatation plus difficile à dégager est que : lorsque la cutiréaction était négative au départ et que l'on a réussi à la rendre positive par des stimulations répétées, on a noté fréquemment une amélioration ou tout au moins une stabilisation inespérée alors que les autres cas évoluaient inéluctablement vers la mort.

b) - Immunothérapie spécifique active

Par exemple, injection de cellules leucémiques d'une catégorie identique prises chez un autre malade.

II - IMMUNOTHERAPIE PASSIVE

a) - Non spécifique

Sérums et gammaglobulines venant d'animaux ; cette thérapeutique présente les dangers que l'on connaît, est d'un coût très élevé, et d'une efficacité sinon douteuse, du moins très éphémère.

b) - Spécifique

Sérum de convalescents ; parfois phénomène de facilitation.

III - IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE

Le but est d'apporter des cellules immunologiquement compétentes. Mais cette technique provoque l'apparition de la maladie allogénique.

L'immunothérapie, des cancers, si elle ouvre des perspectives très intéressantes n'est pour l'instant réservée qu'à un petit nombre de médecins privilégiés. Pour les autres, le B.C.G. est parfois d'un secours utile.

Nous ferons remarquer toutefois, que les succès de l'immunothérapie sont encore limités à un très petit nombre de cellules ; la chirurgie, la radiothérapie et parfois la chimiothérapie devant détruire le maximum de la tumeur auparavant.

CONTROLE DE 1' ETAT IMMUNITAIRE DES MALADES
INCIDENCE SUR 1' EVOLUTION

ETUDE des TESTS CUTANES (TUBERCULINE ou B.C.G-S.)	ASSOCIATION de 7 MEDICAMENTS		ASSOCIATION de 4 MEDICAMENTS		ASSOCIATION de 3 MEDICAMENTS	
TESTS POSITIFS	12		21		27	
AMELIORATION		4		6		7
STABILISATION		4		5		8
EVOLUTIVITE		4		10		12
TESTS DEVENANT NEGATIFS	5		2		3	
AMELIORATION		0		0		0
STABILISATION		0		0		0
EVOLUTIVITE		5		2		3
TESTS d'EMBLEE NEGA- TIFS AYANT RECU 1e B.C.G.	9		10		4	
TESTS DEVENANT POSITIFS	8		7		4	
AMELIORATION		2		1		1
STABILISATION		4		5		3
EVOLUTIVITE		3		4		0

ETUDE DE LA POLYCHIMIOThERAPIE EN PRATIQUE HOSPITALIERE

à PROPOS DE 93 OBSERVATIONS

A - PLACE DE LA POLYCHIMIOThERAPIE DANS LE

TRAITEMENT DES CANCERS

=====

ETUDE des SEQUENCES THERAPEUTIQUES CHEZ L'ENSEMBLE DE NOS 93 MALADES

a) - Cancers du col utérin

Sur nos 4 cas traités par chimiothérapie : 3 ont reçu le traitement complet de curiethérapie, chirurgie, d'exérèse et colbathérapie, le dernier avait reçu de la colbathérapie palliative.

Au moment où nous commençons le traitement par polychimiothérapie, soit la tumeur a repris de l'extension, soit nous sommes en présence de recurrences ou de métastases ; à chaque fois donc, c'est une chimiothérapie de nécessité que l'on nous demande de prescrire.

b) - Cancers du corps de l'utérus

A la séquence thérapeutique déjà vue, il faut ajouter l'hormonothérapie. Il s'agit encore de chimiothérapie de nécessité devant l'apparition de signes évolutifs.

c) - Cancers de la sphère ORL.

Notre thérapeutique s'est adressée à un très petit nombre de malades présentant des signes de récurrence après chirurgie, ceux-ci étant d'abord pris en charge par le radiothérapeute. Ce n'est qu'en dernier ressort que l'on fait appel à la chimiothérapie.

Trois fois cependant, nous fumes amenés à pratiquer une polychimiothérapie assez importante à des épithéliomas laryngés avec métastases ganglionnaires avant de faire appel à une autre thérapeutique.

d) - Cancers du tube digestif.

Parmi ces quelques cas, nous agissons deux fois sur un organisme n'ayant pas subi de cobalthérapie. Une fois, c'est une chimiothérapie systématique après ablation chirurgicale d'un cancer du rectum, une autre fois, il s'agit d'une tumeur inextirpable du sigmoïde, le chirurgien ayant juste pratiqué un anus de dérivation.

Dans les autres cas, nous arrivons encore après que les malades aient reçu de la cobalthérapie.

e) - Cancers du sein.

Ici, la thérapeutique de choix a été l'association de chirurgie et de cobalthérapie.

Notre place est encore la troisième, ou même la quatrième derrière le traitement hormonal.

Nous avons eu à traiter le plus souvent des récidives locales ou des métastases. La plupart du temps, ces lésions étaient déjà irradiées. Enfin, quelques cas sont représentés par des tumeurs ayant résisté à un traitement hormonal ou ayant été déjà améliorées, mais insuffisamment, par des hormones.

f) - Cancers ovariens.

Nous avons eu surtout (le nombre des cas est réduit) à traiter des récidives après acte chirurgical. L'évolution était telle que la chimiothérapie a été assez intense et associée à une hormonothérapie importante.

g) - Cancers oesophagiens.

Une fois sur deux, nous avons prescrit une polychimiothérapie préparatrice devant des tumeurs importantes, avant de confier les malades au chirurgien ou au radiothérapeute. Les autres fois, nous avons

eu à traiter des malades ayant déjà subi une cobalthérapie à dose curative. Notre traitement était alors systématique : une seule fois, nous étions en présence d'une lésion métastatique d'emblée.

h) - Cancers bronchiques.

Dans la plus grande partie des cas, nous avons prescrit une chimiothérapie systématique, soit après chirurgie et cobalthérapie soit après cobalthérapie seule.

i) - Cancers du rein.

Une fois sur les deux cas traités, notre chimiothérapie était systématique, après chirurgie et cobalthérapie. L'autre malade avait été traité de la même façon mais la multitude des métastases avait appelé à une chimiothérapie de nécessité.

j) - Cancers du testicule.

Dans ces deux cas, nous avons été directement associés aux radiothérapeutes ; les traitements ayant été menés de front.

h) - Sarcomes.

Notre thérapeutique a suivi la radiothérapie sauf dans un cas où les gestes se sont succédés dans l'ordre inverse.

Au total, la chimiothérapie a été dans la majorité des cas l'arme de la dernière chance, en effet, on se rend compte que dans 91,5 % des malades traités par nos soins, la chimiothérapie était une thérapeutique de nécessité, venant surtout après la cobalthérapie ; dans environ 5 % des cas, nous avons été amenés à pratiquer ce traitement à titre systématique ; enfin, dans à peu près 4 % des cas, nous avons essayé par notre thérapeutique de préparer le malade, soit à la radiothérapie, soit à la chirurgie.

C A N C E R S D U S E I N

	SANS HISTOLOGIE		EPITHELIOMAS		D I V E R S	
TOTAL	6		20		3	
AVANT LA MENOPAUSE		2		3		0
TRAITEMENT CHIRURGICAL		2		18		3
OVARIECTOMIE		3		6		0
TRAITEMENT HORMONAL		5		6		3
COBALTHERAPIE		3		17		3
CHIMIOOTHERAPIE PREALABLE		1		10		1

PLACE DU TRAITEMENT PAR POLYCHIMIOOTHERAPIE

	CANCERS OVARIENS		CANCERS OESOPHAGIENS		CANCERS BRONCHIQUES		CANCERS DU REIN		CANCERS du TESTICULE		SARCOMES		METASTASE d'une T. INCONNUE	
TOTAL	4		7		6		2		2		3		4	
CHIRURGIE d'EXERESE		3		0		3		0		0		0		0
CHIRURGIE PALLIATIVE		1		3		0		0		0		0		0
COBALT		1		3		5		1		1		3		1
LYMPHOGRAPHIE RADIOACTIVE		0		0		0		0		2		1		0
TRAITEMENT HORMONAL		3		0		0		0		0		0		0
CHIMIOThERAPIE PREALABLE		0		0		0		0		0		1		1

PLACE DU TRAITEMENT PAR POLYCHIMIOThERAPIE

LOCALISATION

	CANCERS UTERINS		EPITHELIOMAS d' ORIGINE O.R.L.		CANCERS du TUBE DIGESTIF	
	COL	CORPS	PHARYNGO- LARYNX	DIVERS	EPITHELIOMAS	SARCOME
TOTAL	5	3	13	9	5	1
CHIRURGIE d'EXERCISE	3	3	4	2	2	0
CHIRURGIE PALLIATIVE	0	1	6	3	2	0
COBALTHERAPIE	4	2	13	7	2	0
CURIETHERAPIE	3	2	0	1	0	0
LYMPHOGRAPHIE RADIOACTIVE	1	0	0	0	0	0
HORMONOTHERAPIE	0	2	0	0	0	0
CHIMIOOTHERAPIE PREALABLE	2	0	0	0	1	1

PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE dans le TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES

TOTAL	APRES TRAITEMENT CHIRURGICAL	APRES COBALThERAPIE	AVANT TOUT TRAITEMENT
93	42	67	3

TOTAL	CHIMIOThERAPIE de NECESSITE	CHIMIOThERAPIE SYSTEMATIQUE	CHIMIOThERAPIE preparant UN AUTRE TRAITEMENT
93	85	5	3

CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES FUT PRESCRITE LA POLYCHIMIOThERAPIE

B - ACCIDENTS DE LA POLYCHIMIOThERAPIE

TRAITEMENTS CURATIFS & PREVENTIFS

Nous avons envisagé à part les accidents immunologiques ainsi que la façon de surveiller les réactions immunitaires du malade et de prévenir autant que possible ces accidents.

La polychimiothérapie expose à un certain nombre d'incidents et d'accidents que nous allons envisager maintenant en restant dans le domaine de la clinique pratique. Nous commenterons à mesure les faits que nous avons observés.

I - COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

Ce genre de complications est rencontré au cours de tout traitement antimitotique ; leur traitement est souvent décevant, leur prévention quasiment inexistante à notre niveau.

a) - Complications

Les complications hématologiques ont des bases biologiques simples et les vérifications par les examens de laboratoire confirment s'il en était besoin, ce que la théorie nous laissait entrevoir. Parmi les cellules sanguines, les hématies sont celles qui ont la vie la plus longue ; de ce fait, elles seront en règle générale les moins touchées. Parmi les leucocytes, les polynucléaires, les neutrophiles seront les plus vulnérables ; les lymphocytes moins sensibles le sont encore inégalement. Les plaquettes dont la durée de vie est assez mal précisée, mais au demeurant courte, sont fréquemment et rapidement détruites ; il n'est pas du tout rare de rencontrer des chiffres de thrombocytes inférieurs à 50.000 ou 40.000 par mm³.

L'étude du tableau montre que si la chute des globules rouges ne varie pas beaucoup si l'on utilise trois ou quatre médicaments, elle varie plus dans les traitements par sept drogues.

Il semble que ce changement soit plus dû à la durée de 3 jours de la prise de médicaments per os qu'à leur plus grand nombre.

Il semble que cette remarque soit aussi valable pour les globules blancs. Dans les deux cas la durée du traitement semble avoir une importance.

En effet, au cours du traitement des baisses importantes des globules blancs ou rouges se situent en général vers la deuxième ou la troisième semaine. Il est rare en effet, que la polychimiothérapie provoque inlassablement la même chute de la numération. Il se produit très souvent au niveau de la tumeur ou des métastases un effet superposable ; il semble donc que dans un certain nombre de cas l'effet des drogues s'épuise. En effet, nous avons remarqué que si au bout de six à huit semaines de traitement on obtenait une seconde ou une troisième chute spectaculaire des globules blancs, l'effet sur le cancer traité se trouvait amélioré.

Enfin, il est très intéressant de constater que :

- 100 % des malades soumis à 7 drogues ont présenté une leucopénie au moins inférieure à 2.000 globules/mm³;
- 66 % des malades soumis à 4 médicaments ont une leucopénie équivalente,
- 50 % des malades soumis à 3 drogues ont présenté moins de 2.000 globules blancs par mm³.

Parmi ces leucopénies intenses, parfois même très intenses, on ne relève que 5 décès dus aux complications immédiates de cet état. On est alors étonné en lisant certaines publications dans lesquelles de telles leucopénies sont considérées souvent comme un arrêt de mort ; un certain nombre de ces malades étant nos plus beaux succès, et qui plus est des succès durables.

Nous avons constaté parfois avec effroi des leucopénies inférieures à 1.000 globules blancs par mm³, chez des gens soignés en ambulatoire. Les numérations étant alors contrôlées à l'hôpital et dans des laboratoires de ville. Jamais, aucun de ces malades n'a présenté d'accident grave.

b) - Traitement des complications hématologiques :

1) - MOYENS USUELS :

C'est en gros la triple association : sang total ou deplasmatisé de préférence très frais.

: Antibiotiques à large spectre et en association ; il nous a semblé que les résultats étaient beaucoup meilleurs quand ils étaient prescrits par voie veineuse continue.

: corticoïdes à doses importantes au début, mais rapidement dégressives afin d'arrêter le traitement en quelques jours.

2) - MOYENS EXCEPTIONNELS :

Perfusion d'une suspension de leucocytes ou greffe de moelle préalablement prélevée sur le malade avant le début du traitement et conservée à 70 ° dans une solution de diméthylsulfozide.

c) - Prévention des accidents :

Il existe un grand nombre de médicaments réputés actifs. En fait, peu ou pas du tout s'avèrent efficaces.

Les hormones mâles, nous l'avons vu, ont la propriété de protéger la moëlle à condition d'être données tôt dans le traitement et à fortes doses.

La phytohemagglutinine est un très bon adjuvant pour les cultures de lymphocytes in vitro mais s'est révélée inefficace en clinique humaine ; certains vont même plus loin et l'accuse d'être responsable de certains états de "paralysie

Les corticoïdes n'ont pas à proprement parler le rôle préventif et peuvent ajouter leur effet immunodépresseur au traitement par polychimiothérapie.

Cystéine et Thiosulfate de sodium sont tout aussi inefficace.

Enfin, nous avons essayé le F.E.V. 300 ; autant que l'on puisse en juger celui-ci protège à peu près les globules rouges. En effet, les malades recevant ce médicament avaient moins d'anémie que les patients ne le recevant pas, cependant leur leucopénie était tout aussi intense, et ne se réparait pas plus vite.

La véritable prévention des accidents graves dus à l'aplasie transitoire est la surveillance clinique des malades. Nous avons retenu un signe qui nous paraît excellent : l'asthénie. Quand un malade se plaint trois ou quatre jours après sa polychimiothérapie d'être très fatigué, on peut être sûr que sa numération de globules blancs est effondrée. Nous sommes convaincus que cette observation attentive de petits signes cliniques, acquise par l'expérience, nous a permis récemment d'éviter des catastrophes en commençant 24 ou 48 heures plus tôt le traitement.

En fait, et ce sera la conclusion, l'intensité et la réversibilité des accidents hématologiques est surtout conditionnée par l'état de la moëlle : si celle-ci n'est pas envahie par des cellules néoplasiques et si le traitement antimitotique l'a un peu respecté les désordres ne sont que transitoires.

COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES

	NUMERATION DES GLOBULES ROUGES		NUMERATION DES GLOBULES BLANCS				TOTAL
	MOINS de 3 M. 5	PLUS de 3 M. 5	de 1500 à 2000	de 1000 à 1500	de 500 à 1000	de 0 à 500	
ASSOCIATION DE 7 MEDICAMENTS	18	8	6	7	6	7	26
ASSOCIATION DE 4 MEDICAMENTS	16	17	6	5	7	3	33
ASSOCIATION DE 3 MEDICAMENTS	12	22	7	4	4	2	34

AUTRES COMPLICATIONS

		ASSOCIATION DE 7 MEDICAMENTS	ASSOCIATION DE 4 MEDICAMENTS	ASSOCIATION DE 3 MEDICAMENTS
T O T A L		26	33	34
TOLERANCE PSYCHOLOGIQUE	BONNE	10	11	13
	MOYENNE	7	13	13
	MAUVAISE	9	9	8
INCIDENTS DIVERS		26	33	34

II - COMPLICATIONS DIGESTIVES

Les phénomènes observés sont dus soit à l'action des médicaments sur le système nerveux, soit sur la muqueuse intestinale très sensible aux agents antimitotiques (régénération très rapide), soit enfin, à l'hépatotoxicité des drogues.

1) - Les ACCIDENTS .

a) - Ils sont de divers types : diarrhée, constipation, surtout nausées, vomissements pouvant aller jusqu'à l'intolérance digestive complète ; parfois, enfin, ictère avec augmentation de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et des transaminases.

La tolérance digestive a été beaucoup plus mauvaise au cours des traitements comprenant 7 médicaments mais jamais, nous n'avons été obligés de stopper le traitement, les 4 jours de repos étant en règle générale suffisants pour permettre au malade de surmonter ses troubles.

Tandis qu'autrefois dans les chimiothérapies continues, les accidents digestifs étaient une cause fréquente d'arrêt du traitement.

En fait, nous retiendrons que l'ensemble des troubles constatés a rarement dépassé les 48 heures après la chimiothérapie. L'anorexie, assez fréquente, est par contre, plus tenace.

2° - TRAITEMENTS CURATIFS et PREVENTIFS.

Quelques cas sévères ont nécessité, devant l'abondance des vomissements et de la diarrhée une réhydratation parentérale sérieuse ; il fallait craindre une déshydratation et une perte abondante d'électrolytes.

Mis à part ces quelques cas, la prévention et le traitement curatif se sont le plus souvent confondus. En effet, nous avons prescrit systématiquement avec la perfusion (directement injecté dans le flacon) de la métoclopramide à raison de 3 à 4 ampoules à passer en 2 heures ; le résultat obtenu nous a paru éphémère ; les jours suivants on faisait appel à la métoclopramide en sirop, beaucoup moins efficace.

Il a été associé également, bismuth et dérivés de la phénothiazine.

Nous n'insisterons pas sur la prévention des accidents digestifs de la corticothérapie.

Nous faisons une petite place spéciale à la prévention et au traitement des accidents hépatiques. Deux faits nous ont semblé avoir une importance :

- a) - La cytolyse directe des cellules hépatiques par les agents anticancéreux ; ceci s'accompagne d'une augmentation des transaminases sériques, d'une anorexie, d'une asthénie.
- b) - La destruction par les drogues cytostatiques de nodules de régénérations hépatiques : ceci était un risque relativement fréquent la plupart de nos malades étant des éthyliques chroniques (le Maine et Loire a le triste privilège d'être parmi les tous premiers départements français pour la fréquence des cirrhoses éthyliques).

En effet, les cellules de ces nodules sont jeunes et par conséquent plus sensibles encore que la parenchyme normal.

Nous avons utilisé abondamment, l'alpha céto-glutarate d'ornithine : les résultats nous paraissent très intéressants puisque nous avons fréquemment observé une tolérance meilleure du traitement avec :

- amélioration de l'état général,
- reprise de l'appétit,
- normalisation parfois des examens de laboratoire.

Malheureusement, si ce traitement est possible à l'hôpital, il devient presque impossible en ville pour deux raisons :

- pose quotidienne d'une perfusion intra-veineuse,
- prix de revient trop élevé.

III - COMPLICATIONS PSYCHOLOGIQUES

Il nous a semblé intéressant de noter comment nos malades réagiraient à cette nouvelle façon de suivre le traitement.

En première approximation, la tolérance psychologique semble être parallèle à la tolérance digestive.

Ceci est une évidence : plus le traitement est bien supporté, plus les malades l'acceptent facilement.

Nous avons été surtout frappés par d'heureux résultats d'un traitement discontinu, permettant des sorties fréquentes, voire même un traitement totalement en ambulatoire, sur le confort moral des malades.

Le résultat était d'autant plus net que l'on avait à soigner des gens ayant subi jusqu'alors des traitements continus, longs, en hospitalisation. Cette solution, par contre, ne soulevait pas l'enthousiasme des personnes seules à la maison qui préféreraient de beaucoup rester hospitalisées.

Enfin, dans un nombre respectable de cas, c'est la famille du malade qui s'est opposée à un traitement ambulatoire.

Comme au cours de tout traitement, nous avons rencontré un petit nombre de malades qui refusaient toute thérapeutique.

IV - COMPLICATIONS INFECTIEUSES

a) - dues à des germes pathogènes banaux.

Nous avons vu que parfois ces infections prenaient un caractère suraigu, souvent septicémique à point de départ pulmonaire, rhinopharyngé ou urinaire.

Nous avons vu également que ces complications sont dues à la diminution des défenses immunitaires et des polynucléaires.

Notre attitude a été partagée entre la prévention et le traitement des infections constituées. Si l'on veut être rigoureux, il semble que l'on doive plutôt surveiller attentivement ses malades au lieu de favoriser la survenue de résistance microbienne par la prescription intempestive d'antibiotiques.

b) - dues à des virus.

L'infection virale la plus connue en cancérologie est sûrement le zona.

Le zona des cancéreux semble toujours plus grave, volontiers hémorragique ou nécrotique ; même quand il guérit, il semble bien que ce soit un élément péjoratif du pronostic.

Le traitement est malheureusement décevant, et la prévention nulle.

c) - dues à des mycètes.

La chimiothérapie en modifiant les défenses de l'organisme, les conditions physiologiques dans les cavités naturelles et l'intestin, qu'elle soit associée ou non à des antibiotiques ou à des corticoïdes, est capable de déclencher l'éclosion de mycoses :

- buccales,
- intestinales,
- cutanées,
- ou même pulmonaires, ou septicémiques.

Ici, le traitement préventif semble suffisamment efficace pour ne pas avoir le droit de s'en passer ; nystatine, suspension buvable de *saccharomyces Boulardii* sont efficaces dans les préventions des mycoses buccales et digestives, évitant ainsi la possibilité d'un essaimage secondaire.

V - COMPLICATIONS METABOLIQUES

Nous ferons rentrer dans ce chapitre :

- a) - La perte de poids,
- b) - La fonte musculaire.

Toutes deux assez fréquentes dues aussi bien à l'inactivité et à l'anorexie qu'au traitement lui-même.

- c) - L'obésité,

C'est une complications que nous avons rencontré assez souvent surtout chez les femmes ayant subi un traitement hormonal (médicamenteux ou chirurgical), associé à la chimiothérapie.

- d) - Nous avons vu que certains médicaments sont susceptibles de déclencher des hypoglycémies ou des hypercalcémies.

- e) - L'hyperuricémie

Nous avons voulu nous rendre compte de l'incidence de la polychimiothérapie sur l'uricémie et nous avons fait des dosages avant, le lendemain et 4 jours après la perfusion. Nous avons, sur 40 dosages, observé les résultats suivants :

50 % d'augmentation de l'uricémie, s'accompagnant 4 fois d'un syndrome douloureux articulaire.

Cette augmentation était toujours parallèle, mais non toujours proportionnelle à une diminution des globules blancs ; les augmentations tardives de l'uricémie accompagnant les baisses tardives de la numération.

Nous avons noté également que lorsque l'uricémie n'était pas modifiée par le traitement, celui-ci était peu actif sur la tumeur traitée.

- f) - La rétention hydrosaline est provoquée par les traitements hormonaux.

VI - COMPLICATIONS VASCULAIRES ET HEMORRAGIQUES.

1) - LES COMPLICATIONS.

a) - Les phlébites des membres inférieurs :

Elles sont des complications du décubitus ou de certains cancers.

b) - Les inflammations des veines du membre supérieur :

Elles sont dues aux médicaments et en particulier au 5 fluoro-Uracile. En effet, le troisième groupe où l'on fait le plus souvent ce médicament en intra-veineux direct a présenté des ennuis veineux moins fréquents.

c) - Accidents coronariens et vasculaires cérébraux :

Ce sont nous l'avons déjà dit, des complications des hormones sexuelles.

d) - Les accidents hémorragiques :

Complications dues essentiellement à l'hypoplaquettose ; elles peuvent revêtir tous les aspects.

2) - LE TRAITEMENT.

- a) - Les phlébites : regressent habituellement bien sous anticoagulants ou en applications locales de pommade contenant par exemple de la dextrarine et de la phénylbutazone.

Les veinites du membre supérieur sont particulièrement résistantes au traitement et entraînent parfois des douleurs très vives.

ENSEMBLE DES DECES ENTRAINES DIRECTEMENT PAR LE TRAITEMENT

1) G... Marie	80 A.	C. du Sein	7 Drogues	Septicémie à proteus	450GB.
2) T... Louise	76 A.	C. du Sein	7 Drogues	Pneumopathie suraigue	450GB.
3) L... Marie	70 A.	C. du Sein	7 Drogues	Pneumopathie suraigue	200GB.
4) M... Marie	82 A.	C. Estomac	7 Drogues	Septicémie à levure	250GB.
5) C... Joseph	76 A.	C. du Colon	4 Drogues	Pneumopathie suraigue	300GB.

COMPLICATIONS SERIEUSES de la POLYCHIMIOTHERAPIE

		ASSOCIATION DE 7 MEDICAMENTS	ASSOCIATION DE 4 MEDICAMENTS	ASSOCIATION DE 3 MEDICAMENTS
TOLERANCE DIGESTIVE	BONNE	3	14	15
	MOYENNE	10	12	14
	MAUVAISE	13	7	5
COMPLICATIONS INFECTIEUSES		10	18	18
TOTAL		26	33	34

b) - Accidents hémorragiques : coagulants locaux quand cela est possible, associés à un traitement par voie générale.

- sang frais,
- acide γ-amino caproïque
- gluconate de calcium.

3) - LA PREVENTION.

Nous avons vu que les accidents veineux du membre supérieur semblent moins fréquents quand le 5 fluoro-Uracile n'est pas prescrit en perfusion veineuse continue.

Il peut être intéressant de prescrire systématiquement des anticoagulants, d'abord pour prévenir les accidents thrombo-emboliques, ensuite, il a été prouvé expérimentalement que l'héparine diminuait la fréquence des métastases par voie sanguine en diminuant la fréquence des thromboses.

Enfin, la prévention des accidents hémorragiques repose sur la perfusion de sang très frais (capable d'apporter des plaquettes) et sur l'adjonction de calcium et d'acide γ-amino-caproïque.

VII - ACCIDENTS DIVERS

a) - Neurovasculaires et neurologiques.

Nous avons surtout observer des hypotensions assez importantes, des vertiges, quelques polynévrites bénignes, des sensations de doigts morts.

La prévention et le traitement semblent surtout être : les sédatifs nervins, le repos assez strict pendant 24 heures après la perfusion, les vitamines du groupe B.

b) - Accidents ostéo-articulaires.

Outre les accidents dus à l'hyperuricémie déjà signalés, nous avons observé deux syndromes épaule-main authentiques, dont la pathogénie reste obscure.

c) - Dus aux médicaments.

Nous avons observé avec une très grande fréquence des réactions thermiques dans les heures qui suivent la perfusion d'agents antimitotiques. Sans en avoir la preuve formelle, nous avons incriminé la lyse cellulaire libérant dans la circulation des cellules mortes et des protéines dénaturées.

d) - Phénomènes allergiques.

Ils ont été très difficiles à individualiser car parfois les accidents observés étaient dûs, soit à l'antibiothérapie, soit à des perfusions de sang. Pour les quelques cas où la responsabilité d'un des médicaments nous a paru la plus vraisemblable, nous avons remarqué qu'ils étaient presque exclusivement survenus chez des patients recevant du méthotrexate. Les accidents observés étaient surtout du prurit ; les antihistaminiques étaient surtout bénéfiques par leur action sédatrice.

Les accidents de la chimiothérapie sont nombreux, parfois bénins, parfois dramatiques.

Certains centres disposent d'installations aseptiques permettant de mettre les malades à l'abri de tout germe pathogène ; ceci permet alors de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à l'aplasie médullaire.

Les résultats obtenus dans ces conditions semblent plus favorables dans l'ensemble que les nôtres.

Ne disposant pas de tels moyens nous sommes obligés de surveiller avec une très grande attention l'apparition des signes cliniques évoquant chaque complication. Ceci permet d'instaurer un traitement précoce et par là même plus efficace. Mais ceci ne nous autorise pas à être aussi agressifs que certains chimiothérapeutes.

C - INDICATIONS et CONTRE - INDICATIONS DE LA POLYCHIMIOThERAPIE

=====

Nous allons envisager tout d'abord les circonstances dans lesquelles on est généralement amené à pratiquer une polychimiothérapie en nous reportant le plus souvent à notre expérience personnelle.

Si nous écartons les 5 cas où notre thérapeutique a été instaurée à titre systématique, il reste 88 cas pour lesquels la chimiothérapie était la seule solution envisageable soit par le volume de la tumeur, inattaquable d'emblée par la cobalthérapie, ou adhérente et inextirpable par la chirurgie soit par le nombre des métastases.

Les tableaux suivants donnent une idée de la répartition de ces métastases traitées par polychimiothérapie.

- 1° - LES METASTASES CUTANÉES : représentent à elles seules environ 43% des localisations; elles sont constituées soit par des récidives cicatricielles après mammectomie; soit par des envahissements primitifs cutanés par une tumeur du sein ;
soit enfin, par un envahissement cutané d'une adénopathie satellite d'un cancer de la sphère ORL.
- 2° - LES METASTASES GANGLIONNAIRES : ont une fréquence importante puisqu'elles représentent 92 % des cas traités
- 3° - LES METASTASES HEPATIQUES : sont relativement fréquentes puisque on les rencontre dans 1/3 des cas.
- 4° - LES METASTASES OSSEUSES : sont très légèrement supérieures en nombre aux précédentes et représentent environ 35 % des cas

- 5° - LES METASTASES PULMONAIRES ou PLEURALES : sont relativement fréquentes puisque 45 % de nos malades présentaient une ou les deux localisations.
- 6° - LES METASTASES CEREBRALES : sont les plus rares et représentent à peine 15 % des localisations traitées.

L'inventaire des localisations étant fait, il reste à attirer l'attention sur l'état général des malades au moment où nous les prenons en charge. Si certains étaient encore valides, un grand nombre d'entre eux étaient déjà éprouvés par les traitements précédents ou par l'évolution de la maladie à tel point qu'il n'était pas exceptionnel de "réanimer" pendant plus de 8 jours ces malades afin qu'ils puissent supporter le traitement.

INDICATION DE LA POLYCHIMIOThERAPIE :

LA DISSEMINATION

	CANCERS du SEIN	CANCERS O.R.L.	CANCERS THORACIQUES	SARCOMES	DIVERS	TOTAL
TOTAL	29	22	13	3	26	93
METASTASES CUTANÉES	18	10	0	1	5	34
METASTASES GANGLIONNAIRES	25	22	12	3	20	82
METASTASES HEPATIQUES	5	6	5	1	12	29
METASTASES OSSEUSES	19	3	1	1	7	31
METASTASES PULMONAIRES	16	3	5	2	13	39
METASTASES CEREBRALES	6	3	1	1	3	14

Parfois nous arrivions en bonne place : c'est alors l'indication de la polychimiothérapie relais.

Sa place est très variable :

- soit, en pré-opératoire ; c'est certainement une des techniques les plus difficiles à pratiquer car il faut à la fois que la chimiothérapie réduise le volume de la tumeur et interdise la constitution de foyer métastatique mais il faut, en plus respecter l'état du malade pour qu'il soit opérable dans de bonnes conditions.
- soit, en post-opératoire associée ou non à la cobalthérapie.
- soit, enfin, comme le cas s'est présenté pour nous, pour préparer la cobalthérapie. Nous citerons un exemple :

Il s'agissait d'un jeune homme de 21 ans, présentant un sarcome ganglionnaire ; les chaînes jugulocarotidiennes étaient les principales localisations, les adénopathies y prenaient un volume impressionnant. Le volume et nombre des localisations interdisaient une irradiation complète. Mais en 6 semaines la polychimiothérapie avait ramené les adénopathies à des proportions plus raisonnables ; le radiothérapeute put alors terminer avec succès le traitement. Le résultat à 6 mois était excellent bien que au départ, notre inquiétude fut extrême.

CONTRE-INDICATIONS de la POLYCHIMIOThERAPIE.

Il arrive aussi au chimiothérapeute de recuser un malade. En effet, il faut dans la mesure du possible mettre en balance les avantages et les inconvénients d'un traitement ; dès que ceux-ci deviennent plus importants que ceux-là on est en droit de refuser le risque.

1) CONTRE-INDICATIONS HEMATOLOGIQUES

- a) - Les métastases médullaires : en effet, on a vu qu'il fallait que la moëlle soit capable de produire des globules en

remplacement de ceux que l'on a détruit.

b) - Il faut souvent attendre après une cobalthérapie importante que la numération globulaire soit revenue à la normale.

2) - CONTRE-INDICATIONS DUES a l'AGE : nous ne nous reconnaissons pas le droit de faire subir une polychimiothérapie à un malade de 85 ans ou même 90 ans qui vit avec son cancer souvent depuis plusieurs années. (généralement cette lésion est peu évolutive) et qui par ailleurs n'est pas en trop mauvais état.

3) - CONTRE-INDICATIONS dues à la NATURE de la LÉSION.

La chimiothérapie malgré les résultats encourageants obtenus n'est le traitement spécifique que du choriosarcome placentaire et du lymphosarcome de Burkitt. Ce serait donc une faute grave que de vouloir traiter par ce moyen une affection curable par radiothérapie ou par la chirurgie.

De toutes façons, il est encore bien rare que l'indication chimiothérapique soit posée par le chimiothérapeute.

D- INCIDENCE de l'AGE SUR LA TOLERANCE DU TRAITEMENT

=====

Il nous a semblé intéressant d'établir la relation qu'il pouvait exister entre l'âge des malades et le retentissement du traitement antimitotique sur la numération globulaire.

La première constatation vient du fait que parmi les décès observés au cours du traitement pouvant être directement imputés à celui-ci, 4 malades avaient plus de 75 ans. Ils avaient présenté des leucopénies très intenses responsables dans tous les cas d'infection suraiguës gravissimes entraînant rapidement la mort. Nous avons remarqué que ces patients dès le début du traitement avaient eu une tendance nette à l'anémie et à la leucopénie nécessitant à chaque fois l'espacement et la réduction des doses de chimiothérapie.

Il semble que l'ensemble des malades peut être séparé en trois groupes :

Ier GROUPE - comprenant les malades jeunes (moins de 55 ans) les leucopénies sévères ont été rares et dans l'ensemble bien tolérées. En effet, avec une protection suffisante la numération globulaire avait tendance à se normaliser en un temps assez court (une semaine en moyenne). Le nombre important des décès est conditionné par l'évolutivité des cancers considérés et non par la mauvaise tolérance du traitement.

IIè GROUPE - comprenant les malades âgés d'au moins 55 ans et d'au plus 75 ans. La mauvaise tolérance hématologique semble trois fois plus fréquente que dans le groupe précédent.

Cependant, le nombre des décès est très légèrement inférieur. Il semble que ces malades ont peut être tiré un certain bénéfice du traitement. Les conditions de régénération des lignées sanguines étaient alors, en règle générale, davantage conditionné par l'âge physiologique plutôt que par l'âge d'état civil.

III^e GROUPE -comprenant les malades âgés de plus de 75 ans. Ici, la tolérance hématologique semble encore plus mauvaise (10 leucopénies à moins de 2.000 globules blancs sur 11 cas). La régénération des globules blancs et rouges se faisait alors très mal entraînant les complications déjà vues : le pourcentage des décès s'en trouve alors très augmenté.

Ceci explique notre attitude très réservée quant à la prescription d'un traitement polychimiothérapique aux gens âgés.

INCIDENCE DE L'AGE SUR LA TOLERANCE de la CHIMIOOTHERAPIE

AGE	TOTAL	GLOBULES BLANCS ENTRE 1000 et 2000	GLOBULES BLANCS ENTRE 1000 et 0	DECES
MOINS DE 55 ANS	27	11	3	12
ENTRE 55 ET 75 ANS	55	20	28	22
PLUS DE 75 ANS	11	4	6	8

AGE et DECES DU AU TRAITEMENT

AGE	TOTAL	DECES
MOINS DE 55 ANS	27	0
ENTRE 55 ET 75 ANS	55	1
PLUS DE 75 ANS	11	4
TOTAL	93	5

E - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

=====

Cette étape est capitale car elle permet de poursuivre le traitement suffisamment longtemps ; soit en diminuant temporairement les doses, soit en espaçant les perfusions de quelques jours supplémentaires.

I - SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE

a) - La ponction de moëlle devrait être un élément de surveillance répandu à répéter à 3 ou 4 semaines d'intervalle.

b) - La numération globulaire :

1) - GLOBULES ROUGES :

Elle est peu intéressante ; les grandes anémies étant peu fréquentes.

2) - GLOBULES BLANCS :

Elle devrait être pratiquée deux fois par semaine, la formule indiquant le pourcentage de polynucléaires est également intéressante. Le plus souvent, si aucun signe d'alarme n'attirait notre attention, nous la demandions 48 heures avant la date prévue du traitement.

En règle générale, une numération supérieure à 3.000 globules blancs par mm³ autorise un traitement total, aux doses citées plus haut.

Si la numération des globules blancs donne un chiffre entre 2.500 et 3.000 nous supprimons le traitement per os.

Entre 2.000 et 2.500, nous avons pris l'habitude de diviser toutes les doses de médicaments par deux.

En cas de leucopénie inférieure à 2.000, nous répétons les numérations fréquemment, soit pour mettre un traitement en oeuvre, si ce chiffre continue à baisser, soit reprendre la chimiothérapie dès que le chiffre devient correct.

3) - LES PLAQUETTES :

Il n'est pas indispensable de les contrôler souvent ; le chiffre en étant constamment bas, il vaut beaucoup mieux guetter l'apparition des troubles de la coagulation. En effet, les signes hémorragiques ne sont pas obligatoirement en rapport direct avec la thrombopénie.

II - LA SURVEILLANCE DES REACTIONS IMMUNITAIRES DES MALADES

Ceci est un élément très important de la surveillance du traitement.

Nous l'avons vu, les scarifications hebdomadaires au B.C.G. S donnent une bonne idée des défenses du malade.

Si elles sont positives, on poursuit le traitement ;

Si elles sont négatives, il vaut mieux arrêter temporairement le traitement en attendant une réponse positive.

III - MEDICAMENTS A ASSOCIER.

a) - Les stimulateurs de la fonction hématopoïétique sont inutiles car inefficaces.

b) - Les stimulations périodiques du système immunologiquement compétent mettent à l'abri des négativations brusques des réactions cutanées au B.C.G. On peut donc pratiquer tous les 8 jours quand cela semble utile des scarifications avec du B.C.G. S sur de grandes longueurs (jusqu'à 1 m).

- c) - La prévention des accidents digestifs : est indispensable :

Métoclopramide, bismuth et dérivés de la phénithiazine.

- d) - La prévention des accidents hémorragiques : par la prescription d'acide epsilon amino caproïque donne une fausse tranquillité d'esprit.

- e) - La prévention des accidents thrombo-emboliques : certains prescrivent systématiquement des anticoagulants : l'héparine en diminuant les embolies diminuerait le nombre des métastases ; doit-on au contraire s'abstenir et attendre la constitution de la thrombose ?

Nous avons préféré la deuxième solution.

- f) - Prévention des infections .

Si chacun peut prescrire des antibiotiques soit à titre préventif, soit à titre curatif (selon la qualité de la surveillance et les risques dus à l'environnement).

La prévention des mycoses semble plus facile et plus efficace que leur traitement curatif.

- g) - Préventions des hyperuricémies.

Certains prescrivent de l'allopurinol ; nous avons hésité beaucoup pour finalement renoncer :

nos malades n'avaient pas d'antécédents goutteux ;
pas d'antécédents de coliques néphrétiques.

L'augmentation de l'uricémie est assez transitoire.

Enfin, ces malades avaient déjà un très grand nombre de médicaments à absorber.

Au total, il convient de rendre ses droits à la clinique pure et à la surveillance étroite des malades. Le laboratoire n'a pas ici la première place. Quand à la prévention à tous prix de toutes les complications possibles, nous y sommes pour notre part peu favorables. En effet, on oblige les malades à absorber chaque jour des comprimés ; des ampoules, des sirops ; à recevoir des injections intra-musculaires, intra-veineuses. On arrive alors à ne plus très bien savoir où sont les complications du traitement et les complications du traitement des complications.

F - TECHNIQUE ET RESULTATS DE LA POLYCHIMIOTHERAPIE

=====

Nous avons vu déjà quelles furent les différentes associations thérapeutiques ; nous avons vu également que le traitement était essentiellement intra-veineux et hebdomadaire.

Les tableaux suivants nous montrent comment s'est effectué le traitement et quels ont été les résultats.

- 1) - LES CANCERS DU SEIN ont reçu dans la majorité des cas l'association de sept médicaments ; les autres traitements ont parfois été compatibles avec le retour rapide à domicile.

Les résultats sont les suivants : presque 50 % d'améliorations objectives avec le premier schéma thérapeutique et 70 % d'améliorations subjectives (surtout des douleurs). Pour les autres schémas thérapeutiques les résultats subjectifs sont à peu près semblables. Les résultats objectifs, par contre, sont nettement moins bons.

Conséquence directe du nombre des améliorations subjectives : les résultats nuls sont à peu près équivalents pour chaque traitement.

- 2) - CANCERS UTERINS d'ORIGINE ORL, CANCERS DU TUBE DIGESTIF.

- a) - Cancer utérin

Majorité importante de résultats nuls.

- b) - Cancer de la sphère ORL.

Le traitement a été peu de fois effectué en ambulatoire ; l'infection de ces localisations étant très fréquente ;

Les améliorations objectives représentent 1/4 des cas, les améliorations subjectives : la moitié à peine.

Les résultats nuls s'observent donc dans plus de la moitié des cas.

c) - Cancer du tube digestif.

Les cas sont peu nombreux et il semble qu'ils se caractérisent par leur sensibilité au traitement. En effet, on ne note que deux résistances sur 6 cas traités.

3) - AUTRES LOCALISATIONS

a) - Cancer ovarien

Peu de cas traités, mais un point commun : la résistance à tout traitement.

En effet, ces cas étaient représentés par des formes histologiques particulières : dysembryomes malins, à un stade très avancé ,

b) - Cancer oesophagien

Pas de résultats objectifs, mais 4 fois sur 7, une amélioration subjective très nette avec reprise parfois d'un transit acceptable et régression des douleurs.

c) - Cancer bronchique

Même remarque que pour le précédent, quatre fois sur 6, on a noté une amélioration subjective importante.

d) - Cancer du rein et cancer du testicule :

Les résultats sont ininterprétables étant donné le petit nombre de cas et leur disparité.

e) - Sarcomes

Deux fois sur trois, nous avons eu un résultat objectif très net. Ces tumeurs traitées également à un autre moment

de leur évolution par le radiothérapeute se sont montrées très sensibles à la cobalthérapie.

AU TOTAL, le traitement ambulatoire a été possible dans 30 % des cas environ ; la durée du traitement se situe entre 6 et 7 semaines, ceci étant dû au fait qu'un certain nombre de traitements ont été écourtés par l'exitus précoce.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

	TRAITEMENT à l' HOPITAL	TRAITEMENT AMBULATOIRE	DUREE
ASSOCIATION DE 7 MEDICAMENTS	25/26	1/26	5 à 6 SEMAINES
ASSOCIATION DE 4 MEDICAMENTS	18/33	15/33	6 à 7 SEMAINES
ASSOCIATION DE 3 MEDICAMENTS	21/34	13/34	7 SEMAINES

REPARTITION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES

	CANCERS du SEIN	CANCERS O.R.L.	CANCERS THORACIQUES	SARCOMES	DIVERS
SCHEMA I	17	1	0	1	7
SCHEMA II	7	10	4	2	12
SCHEMA III	5	11	9	0	7

RESULTATS OBTENUS PAR LA POLYCHIMIOTHERAPIE

=====

Dans ces deux tableaux, nous rassemblons d'une part l'ensemble des améliorations ou des aggravations, d'autre part, le détail des améliorations objectives.

I - RESULTATS GLOBAUX

Il ressort tout d'abord que les simples stabilisations temporaires sont plus fréquentes avec les 2ème et 3ème schémas, mais que le total des améliorations est nettement plus important pour le schéma comportant 7 médicaments. Ce premier schéma thérapeutique a pourtant été la cause directe de 4 décès.

Le 3ème schéma thérapeutique obtient le plus de stabilisations temporaires mais aussi le plus de décès (41%) pendant ou immédiatement après le traitement, c'est donc le plus mauvais.

Au total, le traitement a été capable d'induire de 24 % à 25 % d'améliorations objectives, durables ou transitoires.

Environ 70. % d'améliorations subjectives, transitoires ou durables.

Ceci chez les malades arrivés pour la plupart à un stade très avancé de la maladie.

II - DETAILS DES AMELIORATIONS OBJECTIVES

1) - EPANCHEMENT PLEURAL :

L'amélioration a été jusqu'au tarissement complet dans ces 6 cas ; 1 cas en particulier n'a toujours pas présenté de récidives 5 mois après le début du traitement. La polychimiothérapie a été associée à de la chimiothérapie locale (Degranol ou Thio-tepa), à des diurétiques et à des ponctions fractionnées.

2) - ASCITE :

La thérapeutique est ici identique et nous avons eu une amélioration durable. Les deux autres cas ont présenté des récives qui ont été résistantes à tout traitement.

3) - METASTASES OSSEUSES :

Les résultats ont été très transitoires sauf dans un cas où l'on a observé une reconstruction osseuse durable.

4) - LES ADENOPATHIES

se sont montré favorablement influencées par la chimiothérapie et nous n'avons retenu que les résultats très nets allant dans un petit nombre de cas jusqu'à la disparition complète.

5) - LES METASTASES HEPATIQUES ET CEREBRALES

se sont montré en général très résistantes. Il nous a été permis cependant d'assister à quelques rémissions.

III - REFLEXIONS SUR LES AMELIORATIONS SUBJECTIVES

Parmi celles-ci les plus importantes sont certainement les regressions des douleurs. Au début ou immédiatement avant le début de cette expérience les malades souffraient. Leur douleur était difficilement calmée par les antalgiques usuels et les phénomènes d'accoutumance étaient fréquents ; si bien que l'on faisait appel aux drogues du tableau B. Cette habitude était tellement enracinée que l'on ne pensait même plus à chercher autre chose. Avec la polychimiothérapie les choses changèrent petit à petit et bientôt les malades eux-mêmes réellement calmés ne réclamaient plus leurs stupéfiants. Les toxiques sont maintenant réservés aux cas ultimes où plus aucune thérapeutique n'est active.

AU TOTAL, alors que la chimiothérapie continue était mal tolérée et n'apportait aucun soulagement la polychimiothérapie discontinue à dose relativement importante nous a apporté quelques satisfactions. En effet, même si nous n'avons pas l'impression nette d'avoir augmenté la survie de nos malades, nous sommes persuadés que notre thérapeutique a augmenté temporairement leur confort.

R E S U L T A T S T O T A U X

TOTAL	AMELIORATIONS	STABILISATIONS	RESISTANCES
93	50	30	13

R E S U L T A T S à M O Y E N T E R M E

TOTAL	RESULTATS DURABLES	AGGRAVATION sous TRAITEMENT	DECES
93	21	72	36

	ASSOCIATION de 7 MEDICAMENTS		ASSOCIATION de 4 MEDICAMENTS		ASSOCIATION de 3 MEDICAMENTS	
TOTAL	26		33		34	
AMELIORATION OBJECTIVE		7		8		8
AMELIORATION SUBJECTIVE		11+7		7 + 8		9 + 8

SURVIE OBTENUE par POLYCHIMIOThERAPIE

	CANCERS du SEIN	CANCERS O.R.L.	CANCERS THORACIQUES	SARCOMES	DIVERS
TOTAL	29	22	13	3	26
SURVIE DEPUIS LA PREMIERE CONSULTATION	SUPERIEURE à 43 MOIS	SUPERIEURE à 19 MOIS	SUPERIEURE à 10 MOIS	SUPERIEURE à 48 MOIS	SUPERIEURE à 24 MOIS
SURVIE AVEC CHIMIOThERAPIE	5 M.	3 m. 1/2	4 m. 1/2	6 M.	5 M.
DECES	12	13	5	0	12

ACTION SUR LA DOULEUR

	ASSOCIATION de 7 MEDICAMENTS	ASSOCIATION de 4 MEDICAMENTS	ASSOCIATION de 3 MEDICAMENTS
TOTAL	26	33	34
PHENOMENES DOULOUREUX	19	27	26
REGRESSION APRES CHIMIOThERAPIE	14	20	18

DETAIL DES AMELIORATIONS OBJECTIVES OBTENUES PAR LE TRAITEMENT
POLYCHIMIOTHERAPIQUE

AMELIORATION OBJECTIVE	23	AMELIORATION OBJECTIVE	23
d'un EPANCHEMENT PLEURAL	6 sur 20	d'UNE METASTASE HEPATIQUE	1 SUR 29
d' UNE ASCITE	3 sur 10	d'UNE METASTASE CEREBRALE (e.e.g. radiographie)	3 sur 14
d' UNE METASTASE OSSEUSE (radiographie)	5 sur 31	d'UNE ADENOPATHIE	11 sur 82
d' UNE TUMEUR CUTANEE	8 sur 34	d'UNE METASTASE PULMONAIRE (radiographie)	2 sur 19
d' UNE COMPRESSION NEUROLOGIQUE	4 sur 10	de la TUMEUR PRIMITIVE	4 sur 40

G -INCIDENCE DE LA POLYCHIMIOThERAPIE SUR LA VIE DES MALADES

=====:

Nous avons vu que la polychimiothérapie était d'une façon à peu près constante bien tolérée ; le changement le plus important a été pour les malades la possibilité de se faire soigner sans être hospitalisés.

Nous avons déjà dit que cette façon de procéder était cependant parfois mal accueillie par les personnes seules et surtout par les familles. Mais dans la grande majorité des cas le traitement ambulatoire était accepté avec enthousiasme.

Ceci n'a été possible que grâce à la survenue d'amélioration rapide subjective ou objective.

Dans le tableau suivant nous avons essayé de faire ressortir les incidences de la polychimiothérapie discontinuée sur le comportement social de nos patients.

Deux tiers de nos patients ont été traités entièrement à l'Hôpital ceci étant rendu nécessaire soit par des raisons médicales :

- chute rapide et importante de la numération globulaire,
 - pansements à effectuer chaque jour,
 - état général médiocre ou mauvaise tolérance digestive,
- soit par la situation sociale du malade.

Pour un très petit nombre l'hospitalisation n'était pas nécessaire.

Dans un tiers des cas nous avons pu entreprendre un traitement ambulatoire, soit immédiatement, soit après avoir observé pendant 15 jours à 3 semaines les réactions du patient.

Les résultats immédiats de cette entreprise ont été très favorables en effet, on remarque que 8 personnes ont continué à avoir une activité normale ou presque : sur le plan purement social, il nous semble très intéressant de souligner que dans la majorité des cas, il s'agissait de malades du sexe masculin presque toujours de patrons ou d'artisans. On remarque ensuite que 13 personnes ont conservé une activité réduite ; il s'agissait pour la plupart de femmes ou de retraités continuant à s'occuper à de menus travaux.

Parmi ces malades, 12 étaient obligés de suivre un traitement à domicile, ce qu'ils acceptaient du reste volontiers, puisque nous leur évitions l'hospitalisation.

Les résultats secondaires ont été encore meilleurs puisque 19 malades soit hospitalisés pendant toute la durée du traitement, soit ayant été soignés " en externe " ont pu reprendre une certaine activité.

Cette amélioration a été :

- parfois très transitoire (quelques jours à quelques semaines) ayant cependant un retentissement psychologique important.
- parfois plus durable.

Ceci représente sans aucun doute le plus gros progrès réalisé ; le préjudice causé par la perte d'un jour par semaine (en mettant les choses au mieux) semble dérisoire en comparaison des inconvénients des traitements continus.

INCIDENCE de LA POLYCHIMIOThERAPIE SUR LE COMPORTEMENT SOCIAL DES MALADES

LOCALISATION	TOTAL	HOSPITALISATION		TRAITEMENT AMBULATOIRE			REPRISE d'UNE ACTIVITE
		NECESSAIRE	NON NECESSAIRE	ACTIVITE NORMALE	ACTIVITE REDUITE	SOINS à DOMICILE	
CANCERS DU SEIN	29	19	3	2	3	5	3
CANCERS DE L'OVAIRE	4	3	1	0	0	0	1
CANCERS DE l'UTERUS	8	4	0	2	2	3	0
CANCERS d'origine O.R.L.	22	15	2	1	2	2	2
CANCERS DE l'OESOPHAGE	7	6	0	0	1	1	4
CANCERS BRONCHIQUES	6	1	0	1	4	1	4
CANCERS DIGESTIFS	6	5	0	1	0	0	1
CANCERS DU REIN	2	1	0	1	0	0	0
CANCERS DU TESTICULE	2	2	0	0	0	0	1
SARCOMES	3	3	0	0	1	0	2
DIVERS	4	4	0	0	0	0	1

Les premières conclusions que l'on peut tirer de l'ensemble de nos observations sont d'ordre pratique : c'est là le but que nous nous étions fixé au départ.

La polychimiothérapie discontinue nous a fait entrevoir la possibilité, sinon de guérison, du moins de rémission ; nous avons été surtout très satisfaits de l'effet bénéfique de ce traitement sur les douleurs et sur l'activité des malades.

Jusqu'à maintenant la chimiothérapie augmentait souvent l'inconfort des gens traités, à l'heure actuelle, nous pouvons leur offrir une meilleure qualité de survie ; c'est pour nous le franchissement d'un premier pas capital, bien qu'encore malheureusement très insuffisant.

Les résultats que nous avons obtenus sont bien sûr très encourageants mais ils nous paraissent inférieurs à ceux obtenus pour les grands services de recherche. Pourra-t-on améliorer encore notre thérapeutique.

L'avenir ne semble pas pour certains venir de la chimiothérapie mais plutôt de l'immunothérapie, pour d'autres les résultats obtenus par la chirurgie ou les radiations sont de meilleure qualité.

Les opinions émises par les différents thérapeutes sont sans doute exactes. Chaque arme nouvelle ou ancienne est mieux utilisée chaque jour ; en ce qui concerne la chimiothérapie ce phénomène est très sensible puisque les découvertes de nouvelles drogues ont été plutôt rares, on peut certainement souhaiter pouvoir utiliser encore mieux les "vieux" produits. Cependant on nous promet de beaux résultats avec la *L. aspariginase*.

Pour l'avenir immédiat, une meilleure utilisation des différentes thérapeutiques sera sans doute possible à condition que la chimiothérapie prenne une place plus importante dans la thérapeutique des tumeurs solides.

Enfin, est arrivé l'immunothérapie : ce nouveau mode de traitement a soulevé l'enthousiasme général ; dans l'immédiat, malheureusement, en ce qui concerne les tumeurs solides, les résultats obtenus jusqu'à maintenant, ne sont pas aussi favorables que dans le traitement des lymphopathies. La seule technique à notre portée est l'immunothérapie active aspécifique. Les autres modes de l'immunothérapie sont utilisés par un très petit nombre de privilégiés qui, malgré leur entraînement rencontrent des difficultés énormes.

La situation actuelle est moins dramatique qu'elle n'a été ; on nous annonce un avenir heureux ; souhaitons simplement que chaque effort, si minime soit-il, contribue à la victoire finale sur ce mal terrible dont le seul nom fait encore trembler : *le cancer*.

B I B L I O G R A P H I E

=====

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ALBERTO P. : Polychimiothérapie anti-tumorale
... Cent. onco. Hématol. Hop. Cantonal Genève Janv. 1968
- 2 - AMIEL J.L. et SCHNEIDER M.
La chimiothérapie des tumeurs malignes génitales chez
la femme
... G.M. de France bilan thérapeutique 1961-1962.
- 3 - AMIEL J.L. : Perspective de l'immunothérapie des cancers
... R.P. Mars 1968.
- 4 - AMIEL J.L. et DORE
Effet immunodépresseur des anti-mitotiques utilisés
en chimiothérapie anti-cancéreuse
... Bulletin du Cancer
- 5 - ARDUINO Lino J. Traitement du cancer de la prostate , étude comparative.
... The journal of urology Oct. 1967 94 n° 4
- 6 - BATEMAN et Coll.
... Amer. j. obstet. gynec. 1966 96-181.
- 7 - BIOZZI G., STIFFEL C., HALPERN B.N., MOUTON D.
Effet de l'inoculation du B.C.G. sur le développement
de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris
... C.R. SOC. BIOL. 1959 , 153, 987.

- 8 - BOYD W. : The spontaneous regression of cancer
... C.C. Thomas Edit. 1966 Springfield.
- 9 - BROCHARD H., AKOUN G., TARPIN G., et GENDRE J.P.
Le traitement d'attaque des cancers broncho-pulmonaires par la chimiothérapie sous protection de phytohemagglutine
... Bull. et mem. soc. méd. hop. Paris 1967, 118
n° 2, 139.
- 10 - BRULE G. : chemotherapy of cancer
... 1 vol. Amsterdam, Elyevier édit. 1964.
- 11 - BRULE G. : Proc. Erd. Intern. Chemotherapy
... 1 vol. Stuttgart ; G. Thienne Verlag 1964
- 12 - BURCHENAL J.H et Coll.
Cancer chemoth. res. 1962, 19, 19
- 13 - BUCHENAL J.H. et CLARKSON B.D.
Sloan kettering inst. cancer Res. New York cancer chemotherapy
... Cancer rest. 27, 822-823-824, 1967.
- 14 - CERBONNET G. : Les procestatifs de synthèse dans le traitement des cancers génitaux féminins
... Rev. du prat. t. XVIII, n° 27 , 21 oct. 1968
- 15 - CLAVEL B. : Centre René Hagunein Saint Cloud . Indication des principaux de la chimiothérapie anti-cancéreuse (hémopathies exclues).
... Feuille. du Prat. dec. 1967, n° 276, 785-787.

- 16 - COOPERATIVE BREAST CANCER GROUP
Report prepared by Ira S. GOLDENBERG : Clinical trial
of delta-1-testololactone (NSC 23759), medroxy-progrester-
ons acetate (NSC 26386), and oxylone acetate (NSC 47438)
in advanced female mammary cancer ;
... cancer Janv. 1969, Vol. 23 - n° 1.
- 17 - COSTACHEL O., CSAP F.C., GOGA S.I., STERSCU M. oncol. instit. Bucarest
Maladie cytostatique en clinique oncologique
... Geschwulstforsch 30 - 210-236 , 1967.
- 18 -
Cytotoxic agents in treatment of malignant disease
... Brit. Med. J. 4, 438-439 ; 1968.
- 19 - DARGENT M. et ROMIEU Cl.
La chirurgie endocrinienne majeure dans le traitement
du cancer du sein en phase avancée
... 1 vol. S.I.M.E.P. Edit. Lyon 1967.
- 20 - DARGENT M., POMMATAU E. et BRUNAT M.
A propos d'une experience sur la polychimiothérapie des
cancers
... Cent. Léon Bérard Lyon Janv. 1968
- 21 - DARGENT M. , POMMATAU E., SERVONNAT F.
Résultat du traitement par la norethindrone (Norluten)
des cancers du sein en phase de diffusion.
... Bull. Ac. nle ; de méd. 1968 E.C.M.L. p. 163.
- 22 - DARGENT M., POMMATAU E., et SESBORS F.
Action d'une chimiothérapie triple associée anti-cancé-
reuse , étude portant sur 32 malades.
... Sem. Hôp. Paris. 40, n° 11, 481-487, Fev. 1964

- 23 - DECAUX F. et BOURSIER B.
Une plante d'actualité : la pervenche.
... G.M. de France 1, II, 1967
- 24 - DELOBEL J., MAWAS C., ISRAEL L.
Bases théoriques et expérimentales de la polychimiothérapie des cancers
... Centre pneumo-phthisiol. hop. Laennec Paris Janv. 1968.
- 25 - DENOIX P. : Prévention et dépistages des cancers
... R.P. 21, III, 1968
- 26 - DEVIN R. et BRADONNE H.
Aspect nouveau des thérapeutiques anti-cancéreuses
... G.M. de France 2 , V , 1966
- 27 - EINHORN N. : Lacyclophosphamide et les douleurs cancéreuses
... Acta radiologica, therapy, physics, biology 1967, 6
n° 6,
- 28 - FENNELLY J.J: St Paul's chemotherapy unit. Dublin.
Chemotherapy of inoperable malignancy
... Brit. J. Surg. 54, 819-824, 1967.
- 29 - FOLEY E.J. : Antigenic properties of methylchloranthene induced tumors...
... Cancer res. 1953, 13, 835.
- 30 - FRACCHIA A.A., RANDALL H.T. et J.H. FARROW (New York)
Les résultats de la surrénalectomie dans les cancers du sein avancés (500 cas consécutifs)
... Surgery, gynecology, and obstetrics, Oct. 1967
127 n° 4

- 31 - GENTIL F. et A.C. JUNQUIERA
Ovarian cancer
... Monographie n° 11, union internationale contre
le cancer, 1 vol. Springer edit. Berlin, Heidelberg,
New York 1968.
- 32 - GOLDIN A., HAWKING F. et R.S. SCHNITZER
Advances in chemotherapy
... Vol. 3 , academic press edit. Now York 1968
- 33 - GORINS A. et NETTER A.
Etude hormonale et thérapeutique du cancer du sein
métastasé
... G.M. de France 2, V, 1966
- 34 - GREENSPAN E.M: Chimiothérapie cytotoxique combinée dans le cancer dissé-
miné avancé du sein
... J. mont Sinai hop. , 23, n° 1, 1, 27 - 1966
- 35 - GROUPE COOPERATEUR d'ESSAIS THERAPEUTIQUES sur les CANCERS BRONCHO-
PULMONAIRES du GROUPE EUROPEEN de CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE.
Association de radiothérapie et chimiothérapie dans les
cancers bronchiques primitifs.
... Congrès international de chimiothérapie Vienne
Juin 1967.
- 36 - GROUPE EUROPEEN du CANCER du SEIN
Essai clinique du phénol-bis (2-Chloroéthyl)carbamate
d'oestradiol dans le cancer du sein en phase avancée
... J. europ. de cancérologie - Fév. 1969
- 37 - GUERIN P. (Ser. chir. Centre René Huguenin Saint-Cloud)
Chimiothérapie pré et post opératoire en carcinologie
... Feuill. Prat. dec. 1967, n° 276, 785-787

- 38 - HALPERN B.N., BIOZZI G., STIFFEL C. et MOUTON D.
Effet de la stimulation du système réticulo-endothélial
par inoculation du B.C.G. sur le développement de l'épi-
thélioma atypique T-8 de Guérin chez le rat
... C.R. sol. Biol. 1959, 153, 919
- 39 - HERTZ et Coll.
1 vol. Philadelph. Blakiston publ. 1951
- 40 - HERTZ R., M.N. LIPSET et R.H. MOY
Effect of vincleukoblastine on metastatic choriocar-
cinoma and related trophoblastic tumors in women
... Cancer res. 20, 510, 50, 1053, 1960
- 41 - HORTON J., OLSON K.B., GEHRT P. et SPEAR M.
Combination therapie with 5-Fluoro-Uracile, mitomycine C,
vincristin and thiotepa for advanced cancer
... cancer chemotherapy reports 1965, 49, 59
- 42 - HORTON J., OLSON K.
Les associations sont elles plus actives que les monochi-
miothérapie en matière de chimiothérapie anticancéreuse.
... Albany N.Y., U.S.A., Janv. 1968.
- 43 - HORTON J., GEHRT P., CUNNINGHAM R. et SOLLIVAN J.
Acomparaison of combination and single drug chemotherapy
in cancer of the colon, breast, and other organs.
... Proc. am. ass. Cancer res. 8, Abst. 120, 31, 1967
- 44 - HOMBURGER F: Progress in experimental tumors research, (progrès dans
la recherche des tumeurs expérimentales)
... S. Karger edit. Bâle, New York, 1968.

- 45 - INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER édit. GENEVE 1968
T.N.M. classification of malignant tumors.
- 46 - ISRAEL L. : Les cancers à petites cellules du poumon, données récentes
... Presse med. 76, n° 1, janv. 1968, 17,20.
- 47 - ISRAEL L., MAWAS Cl., BOUVERAIN A., MANNONI P. et SORS. ch.
Etude de l'hypersensibilité retardée à la tuberculine chez 130 cancéreux adultes , effet du B.C.G.
... Pathologie-Biologie, 1967
- 48 - ISRAEL L., SORS ch., et E. BERNARD.
La polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires inopérables. A propos de 165 cas.
... Sem. Hop. Paris 42, n° 24, 1925-1829, juin 1966
- 49 - JACQUILLAT C. et WEIL M.
Communication au colloque sur la polychimiothérapie prolongée des cancers (E. BERNARD président).
... Presse méd. 75, n° 21, 1089, avr. 1966
- 50 - JACQUILLAT C., SZPIRGLASH, WEIL M. , LEVY D., CREPY C., CERNEA P.
BERNARD J. : Polychimiothérapie des cancers. Etude préliminaire portant sur 82 cas dont 76 observations de cancers d'origine stomatologique.
... Presse med. 75, n° 26, 1321-1324, Mai 1967
- 51 - JACQUILLAT C.: Polychimiothérapie des cancers
... R.P. 7-XII-1967
- 52 - JAYLE M.F., ENNUYER et Coll.
Hormonothérapie des cancers du sein
... Bull. Acad. Med. 1967, 191, 66-75

- 53 - JOLLES B. : ... Brit. J. cancer 1962, 16, 209
- 54 - JOSEPH P. : Possibilité d'immunothérapie des cancers
... G.M. de France bilan thérapeutique 1961-1966
- 55 - KELLY R.M., BACKER W.H.
... 1 vol. Bethesda N.C.I. publi. 1960
- 56 - KOURILSKY F.M.:Etat actuel des recherches sur l'antigenicité des cellules leucémiques humaines.
... Bull. du cancer 1966, T 53, p. 183
- 57 - KLEIN E., KLEIN G., CLIFFORD P. et STJERNSWARD J.
Search for tumor specific immune, reaction in Burkitt lymphoma patients by the membrane immunofluorescent reaction
... Symp. U.I.C.C. Kampala, Ouganda 1966
- 58 - KRAKOFF I.H. and MURPHY M.L.
Hyperuricemia in neoplastic disease : prevention with allopurinol
... Pediatrics 1969, 41, n° 1, 52, 27
- 59 - LAMBARD : Polychimiothérapie prolongée
... Presse med. 1966, 74, 1089
- 60 - LAUMONIER R.: Cancérologie
... G.M. de France t 74 n° 32, 25, XII, 1967
- 61 - LI M.C. : ... Med. Clin. J. Amer. 1961, 456, 661
- 62 - LI M.C. et coll.
... J. Amer. med. Ass. 1960, 174, 1291

- 63 - LI M.C., WHITMORE W.F., jr., GOLBEY R., and GRABOTALD M.
Effets des différentes associations chimiothérapiques
sur le cancer métastatique du testicule
... J.A.M.A. nov. 1960, 174, n° 1, 1291-1299
- 64 - MARTZ G. : Die Hormonale Therapie Maligner Tumoren
... Springer edit. Berlin 1968
- 65 - MATHE G. : La chimiothérapie des cancers, leucémies, hématosarcomes,
tumeurs solides
... L'expansion edit. Paris 1968, 2 édit.
- 66 - MATHE G. : Les orientations nouvelles en chimiothérapie
... Rev. Franc. Et. Clin. et biol. 1967, 75, 2615
- 67 - MATHE G. et Coll.
Tumeurs malignes localisées traitées par chimiothérapie
... Presse med. 1966, 75, 2615
- 68 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., CATTAN A. et
SCHLUMBERGER J.
Approches immunologiques du traitement des cancers chez
l'homme
... Bull. du cancer 1967, t. 54, n° 4, pp 33 à 54.
- 69 - MEEUS-BITH L., CLAVEL B., GAZEAU J.N. et BOURDIN J.S.
Emploi de la cyclophosphamide à doses massives dans le
traitement des tumeurs solides humaines.
... Sem. hop. Paris 20., XII, 1968
- 70 - MULLER P., KELLER B., LEVY G. et B. CHARTON .
La place de la progesterone et des progestatifs de syn-
thèse à haute dose dans le traitement de l'adénocarci-
nome du corps utérin.
... Soc. nation. de gynec. et d'obst. de France, groupe-
ment régional de Strasbourg 20 mars 1968

- 71 - MAC KENNA et coll.
Studies on the antigens of human tumors, demonstration
of a soluble spécifique antigen G in cell lines derived
from malignant human tissue.
... Cancer res. 1966, 25, 5, 984
- 72 - ODARTCHENKO N: Progrès dans les recherches sur le cancer (production
cellulaire érythropoïétique)
... 1 vol. Springer edi. Berlin 1968
- 73 - ORBACH S. : Les antimitotiques utilisés en chimiothérapie anticancé-
reuse peuvent-ils rompre la tolérance immunitaire ?
... Bull. du cancer.
- 74 - POMMATAU E., BRUNAT M.
Les progrès de la chimiothérapie depuis 1961,
... G.M. de France bilan thérapeutique 1961-1966
- 75 - POMMATAU E. : Pratique cancérologique
... 1 vol. Paris EXP. Scient. Edit. 1964
- 76 - PESTEL M. : Le praticien et les indications de la chimiothérapie
anticancéreuse.
... Presse méd. 76, n° 27, 1, Juin 1968, 1346-1348
- 77 - PROUX C. et TUBIANA C.G.
L'A.D.N. "hautement polymérise", traitement curatif et
préventif des leucopénies thérapeutiques. Résultats sur
66 cas
... Hop. Tenon.
- 78 - REDON et Coll. Tumeurs malignes localisées traitées par chimiothérapie
... Presse med. 74, 2619, 1966.

- 79 - RIMM A.A., AHLSTROM J.K., et BROSS I.D.
What is objective tumor reponse.
... Cancer, 20, 1326, 1334, 1967
- 80 - ROCCO B., GROSSI et CARLI
Tumeurs métastatiques du sein, ovario-surrénalectomie
bilatérale, indication et critères
... annali italiani di chirurgica, 43, n° 6, p.963-986.
- 81 - ROOS G.T. et Coll.
... Cancer res. 22, 1015, 1962.
- 82 - SAUMON G., DERMENGHEM F., SAINT-PAUL M., SORS Ch., et DECROIX G.
Etude de la culture des lymphocytes au cours des can-
cers broncho-pulmonaires étude de 57 cas avant et après
chimiothérapie
... Presse med. Sep. 1968, 76, n° 34, p. 1657-1660
- 83 - SOCIETE MEDICALE des HOPITAUX de PARIS
Chimiothérapie des tumeurs malignes solides.
... Sous la direction de G. MATHE 26 janv. 1968.
- 84 - SONKIN R. et COUDEYRAS M.
Résultats obtenus par la noréthindrone à forte dose
dans le traitement de certains cancers genitaux à un
stade avancé.
... Bull. féd. gyn. obst. Franç. 1966, 18, n° 4375-376
- 85 - SORS Ch., DELOBEL J.,
La polychimiothérapie des cancers anaplasiques à
petites cellules
... rev. tub. et pneum. 1966, 30, n° 7, 8, 836

- 86 - SPITALLIER J.M.
Revue générale des évènements récents sur le cancer
... R.P. 21 mars 1968.
- 87 - STEINFELD J.L.
The chemical treatment of advanced cancer in man
... Natio. can. Instit. monographie n° 24, radiology
and radiotherapy Bethesda : 1967, pp. 271-289
- 88 - SYKES et Coll.
... Surg. Gynec. obst. 1955, 101, 153
- 89 - TURLAF J., CHABOT J.
Polychimiothérapie des tumeurs solides humaines,
conclusions.
... Janv. 1968, path. resp. hop. Bichat PARIS.
- 90 - VENDITTI J.M. et GOLDIN A.
Synergie médicamenteuse dans la chimiothérapie antinéoplasique
... advances chemother, 1, 394-397 1964
- 91 - VERAN P. et COTTIN S.
Tentative de polychimiothérapie des cancers bronchiques et pleuraux.
... J. med. Nantes, 1966, 2, 99
- 92 - VILLAR J. : Les tumeurs malignes primitives et secondaires de l'ovaire
... R.P. Juin 1965, t. XV, n° 16, 2173-2184

GRAPHIE GUERIMAND VOIRON & MECA

